

Validierungsdokumentation  
*Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)*

HiperScan GmbH

4. Februar 2015



## Inhaltsverzeichnis

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                  | <b>5</b>  |
| Kontext dieses Dokuments                           | 5         |
| Gültigkeitsbereich dieses Dokuments                | 6         |
| Validierungskonzept                                | 6         |
| Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen | 7         |
| Besonderheiten einzelner Substanzklassen           | 9         |
| Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>      | 9         |
| Fazit                                              | 10        |
| <b>Begriffserklärung</b>                           | <b>11</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                             | <b>15</b> |
| Validierproben                                     | 15        |
| Ergebnis der Validierung                           | 15        |
| <b>Validierungsberichte</b>                        | <b>17</b> |
| Alfason Basis Cresa®                               | 17        |
| Alfason® Repair                                    | 21        |
| Angelikawurzelöl                                   | 25        |
| Anisöl Bio                                         | 29        |
| Asche Basis / Neribas® Salbe                       | 33        |
| Asche Basis® Fettsalbe                             | 37        |
| Beifußöl                                           | 41        |
| Benzoe Siamöl 20%                                  | 45        |
| Bepanthen® Lösung                                  | 49        |
| Bepanthen® Wund- und Heilsalbe                     | 53        |
| Bergamottöl                                        | 57        |
| Cajeput                                            | 61        |
| Dermatop® Basissalbe                               | 65        |
| Dermifant® Kindercreme                             | 69        |
| Dermifant® Kinderlotion                            | 73        |
| Dimeticoni-Salbe 10% SR                            | 77        |
| Eucalyptusöl                                       | 81        |
| Excipial® Mandelölsalbe                            | 85        |
| Fenchelöl                                          | 89        |
| Fenistil® Gel                                      | 93        |
| Fichtennadelöl                                     | 97        |
| Grapefruitöl Bio                                   | 101       |
| Hydrophile Salben                                  | 105       |
| Immortelleöl                                       | 111       |
| Ingweröl                                           | 115       |
| Kamillenöl, röm.                                   | 119       |
| Kerasal® Basissalbe                                | 123       |
| Kreuzkümmelöl                                      | 127       |
| La Roche-Posay Cold Cream Naturel                  | 131       |
| La Roche-Posay Toleriane                           | 135       |
| Lemongrasöl                                        | 139       |
| Liniment-Salben                                    | 143       |
| Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N              | 147       |
| Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion                 | 151       |
| Lipoid S 100                                       | 155       |
| Lipolotio urea 5% F Körperlotion                   | 159       |
| Lygal® Kopfsalbe N 3%                              | 163       |
| Lygal® Salbengrundlage                             | 167       |
| Majoranöl                                          | 171       |
| Marokkanisches Kamillenöl                          | 175       |

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Muskatellersalbeiöl . . . . .                                                     | 179        |
| Myrrhenöl . . . . .                                                               | 183        |
| Neroliöl . . . . .                                                                | 187        |
| Neuroderm® Pflege Lotio / Creme . . . . .                                         | 191        |
| Neuroderm® Pflegecreme Lipo . . . . .                                             | 195        |
| Optiderm® Lotion . . . . .                                                        | 199        |
| Orangenöl . . . . .                                                               | 203        |
| Palmarosaöl Bio . . . . .                                                         | 207        |
| Panthenol-Salbe Lichtenstein . . . . .                                            | 211        |
| Pfefferminzöl . . . . .                                                           | 215        |
| Ravensara . . . . .                                                               | 219        |
| Rosen-Geranien-Öl Bio . . . . .                                                   | 223        |
| Salbeiöl . . . . .                                                                | 227        |
| Solutio Cordes / Thrombocid Gel . . . . .                                         | 231        |
| Spearmintöl . . . . .                                                             | 235        |
| Stomahésive® Adhäsivpaste . . . . .                                               | 239        |
| Teebaumöl . . . . .                                                               | 243        |
| Thymianöl, rot . . . . .                                                          | 247        |
| Tolu Res. 50% Öl . . . . .                                                        | 251        |
| Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31) . . . . .                                   | 255        |
| Wasserhaltige Salben . . . . .                                                    | 259        |
| Weihrauchöl . . . . .                                                             | 263        |
| Weißtannenöl . . . . .                                                            | 267        |
| Wintergreenöl . . . . .                                                           | 271        |
| Wofacutan Waschlotion . . . . .                                                   | 275        |
| Ysopöl . . . . .                                                                  | 279        |
| Zedernöl . . . . .                                                                | 283        |
| Zimtrindeöl . . . . .                                                             | 287        |
| Zypressenöl . . . . .                                                             | 291        |
| <b>Anhang</b>                                                                     | <b>295</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> ) . . . . .                            | 295        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> ) . . . . .                             | 297        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> ) . . . . .                             | 299        |
| Anforderungen an die Validierung . . . . .                                        | 301        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i> . . . . . | 302        |
| <b>Literatur</b>                                                                  | <b>303</b> |
| <b>Index</b>                                                                      | <b>305</b> |

## Einleitung

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

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

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

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

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

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

## Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

NIR ist also grundsätzlich geeignet. Eine valide Referenzdatenbank ist sicherzustellen.

## Gültigkeitsbereich dieses Dokuments

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

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

Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben.

Die Kernaussagen dieses Validierungsberichts sind:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
  - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugswellennachweis für Rezepturbestandteile* [6]).
  - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
  - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
  - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren, Spektren von unabhängigen Proben und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (weiter unten als *Typ A, B* bzw. *C* bezeichnet) dem *IdentModul* zur Bewertung vorgelegt.
  - Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.
  - Dabei werden auch die verschiedenen Substanzklassen auf gegenseitige Ablehnung geprüft, wo dies sachlich gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt *Zusammenfassung*).
- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt.

## Validierungskonzept

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

1. Sammlung von Spektren für die *Kalibrierprobe*. Die Ergebnisse (Identitäten) der Kalibrierprobe müssen bekannt sein. Die Kalibrierproben müssen für jene Proben repräsentativ sein, die später bewertet werden sollen. Sie müssen also die verschiedenen möglichen (physikalischen) Ausprägungen berücksichtigen. (Aus diesem Grund ist der Bezug der Kalibrierproben für NIR aus dem Fachhandel der Verwendung von CRS-Referenzsubstanzen überlegen.)
2. Der erste mathematische Schritt heißt *Kalibrierung*. Dabei wird das *chemometrische Modell* aus den Spektren der *Kalibrierprobe* (*Referenzspektren*) berechnet und Grenzen sowie einige Parameter werden festgelegt. Mit dem *chemometrischen Modell* wird später aus dem Proben-spektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).

3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [7].
4. Der zweite datentechnische Schritt heißt *Validierung*. Dabei wird das erstellte [chemometrische Modell](#) anhand der Spektren der *Validierproben* evaluiert. Als Validierungsparameter für die Identifikation gibt das *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] die [Spezifität](#) und [Robustheit](#) vor.

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

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

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

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

## Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

### 1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, OTC, . . . , siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [6]).
- b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Herstellerzertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)
- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der [Mahalanobis-Abstand](#) zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

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

## 2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 7]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück unterscheiden sich. Ist eine Distanz kleiner als 10, so müssen die Substanzen als nicht trennbar deklariert werden oder *beide* aus der Datenbank herausgenommen werden. (Die Spektren von herausgenommenen Substanzen verbleiben als unabhängige Spektren vom *Typ B* in der Validierung.)
- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Kommt es zu *Falsch-Positiven* Ergebnissen, ist genauso zu verfahren wie im Falle zu geringer *Mahalanobis-Abstände*.
- f) Liegen für alle Substanzklassen chemometrische Modelle vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

## 3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

- a) *Typ A*: Die Referenzspektren = Kalibrierspektren, aus denen die Datenbank aufgebaut wurde. Hierzu gehören auch Spektren von Substanzen, die mit dem *chemometrischen Modell* nicht identifiziert werden sollen, sie wurden aber in die Generierung mit aufgenommen, um die Selektivität zu erhöhen. (Das Modell „lernt“ dadurch, sich von anderen Substanzen abzugrenzen, die ihm eigentlich unbekannt sind.)
- b) *Typ B*: Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in die Generierung des jeweiligen Modells eingegangen sind, die aber durch die *HiperScan GmbH* gemessen wurden. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind.
- c) *Typ C*: Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld. Diese Messungen wurden in den Apotheken durch das Apothekenpersonal unter Alltagsbedingungen aufgenommen. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

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

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

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



#### 4. Validierungsläufe und Freigabe

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

#### Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

Auch die Substanzklassen mit **TCM-Granulaten** sind lieferantenspezifisch getrennt. Die Granulate der Lieferanten *HerbaSinica*, *PhytoComm* und *China-Medica* sind anhand ihrer Spektren miteinander kaum vergleichbar, denn es werden Extrakte jeweils verschiedener Drogen-Chargen mit unterschiedlichen Trägermaterialien granuliert. Die Spektren aller Chargen dieser Lieferanten werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die jeweilige Datenbank ein. Die Lieferanten organisieren die Prüfungen jeweils selbst und bewahren die Prüfzertifikate auf. Eine Besonderheit bildet der implementierte Ablauf mit *HerbaSinica*: Sie senden die Referenzproben an ein Prüflabor, welches die Identität der Probe feststellt und das Gebinde weiter an die *HiperScan GmbH* schickt, wenn das Ergebnis positiv ist.

Das positive Prüfergebnis stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats dieses Lieferanten übereinstimmt und dass es keine Übereinstimmung mit einem anderen Granulat dieses Lieferanten gibt. Dabei sind alle Chargen der Lieferanten bekannt.

#### Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

Das Analyse-Ergebnis wird mit ausgefeilten statistischen Methoden nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Technik ermittelt. Chemisches und pharmazeutisches Wissen geht in die Auswahl der

Proben ein, an denen die Kalibrierspektren und die Validierspektren aufgenommen werden. Es beeinflusst ansonsten nicht die weiteren Schritte der Modellerstellung.

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

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

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

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

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

## Fazit

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

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

## Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

**Die Hauptkomponentenanalyse** [8, 7], auch *Principal Component Analysis* (PCA), ist ein Verfahren der multivariaten Statistik bzw. multivariaten Datenanalyse. Sie dient dazu, umfangreiche Datensätze zu strukturieren, zu vereinfachen und zu veranschaulichen, indem eine Vielzahl statistischer Variablen durch eine geringere Zahl möglichst aussagekräftiger Linearkombinationen (die *Hauptkomponenten*) beschrieben werden. Im *Apo-Ident Identmodul* wird die PCA zur Bewertung der aufgenommenen Spektrendaten (entspr. *Ph. Eur. 2.2.40 [3]*) genutzt.

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

Im Sinne der Fachdisziplin *Chemometrie* ist die Validierung ein Verfahrensschritt bei der Erstellung eines [chemometrischen Modells](#): Nachdem im Schritt der Kalibrierung aus einem Satz Referenzspektren eine Transformationsmatrix, Grenzen und verschiedene Parameter berechnet bzw. festgelegt worden sind [8, 7], bestimmt der Schritt der Validierung anhand der Validierspektren die Leistungsfähigkeit des Modells (Trennschärfe, Genauigkeit, ...). Standardmäßig ist hier eine Stichprobe vorgesehen. Damit die Validierung Beweiskraft erhält, muss der Validierspektren-Satz geeignet umfangreich gewählt werden (*repräsentativ* und *vollständig*). Mit den Begriffen *Validierungslauf* oder *Validierungsschritt* ist immer der Verfahrensschritt in diesem Sinne gemeint.

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

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

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

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

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

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

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

**Die Falsch-Positiv-Rate** bezeichnet den Anteil der während der Validierung fälschlich als Identität klassifizierten Spektren. Dies ist die kritischste Art der möglichen Fehlklassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „identifiziert“ beurteilt wird. Die *Falsch-Positiv-Rate* entspricht der bedingten Häufigkeit

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

mit  $r_n$  als Gesamtzahl der *Richtig-Negativen* Klassifikationen und  $f_p$  als Gesamtzahl der *Falsch-Positiven* Klassifikationen. Für eine erfolgreiche Validierung eines *IdentModuls* wird eine *Falsch-Positiv-Rate* von Null für alle in die Validierung eingehenden Spektren verlangt. Dies ist gleichbedeutend mit einer Spezifität von 100%.

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

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

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

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

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

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

**Ein chemometrisches Modell** ist ein auf statistischen Methoden basierender Klassifikator [8, 7]. Durch den jeweiligen zum Einsatz kommenden Algorithmus (z.B. *Hauptkomponentenanalyse*, *Clusteranalyse*) wird das Maximum an chemischen Informationen aus Messdaten extrahiert. Dabei werden systematische oder physikalische Störgrößen durch geeignete Datenvorbehandlung möglichst eliminiert [9, 10].

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

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

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

**Der Mahalanobis-Abstand** ist ein Distanzmaß zweier Punkte im  $n$ -dimensionalen Vektorraum. Dabei wird die jeweilige Richtungskomponente des Abstands auf die *Standardabweichung* [11] einer  $n$ -dimensionalen Verteilung normiert. Im Falle der *Hauptkomponenten-Analyse* [8, 7] bezieht sich diese Normierung auf die Verteilung des jeweiligen Kalibrierdatensatzes einer Klassifikation (Substanz/Substanzgruppe) im *Hauptkomponentenraum* [7]. Der *Mahalanobis-Abstand* eines Punkts (Abbildung eines Spektrums)  $\vec{y}$  im  $n$ -dimensionalen Hauptkomponentenraum zum Erwartungswert einer  $n$ -dimensionalen Verteilung  $\mathbf{X}$  ergibt sich dann zu

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

[12]. Dabei entspricht  $m$  der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und  $n$  der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren).  $\bar{\mathbf{X}}$  ist der Erwartungswert der sich für den Kalibrierdatensatz ergebenden Verteilung (also der Mittelwert der  $n$  eingehenden Messungen).  $\mathbf{S}^{-1}$  ist die inverse Kovarianzmatrix [11] der Verteilung  $\mathbf{X}$ .

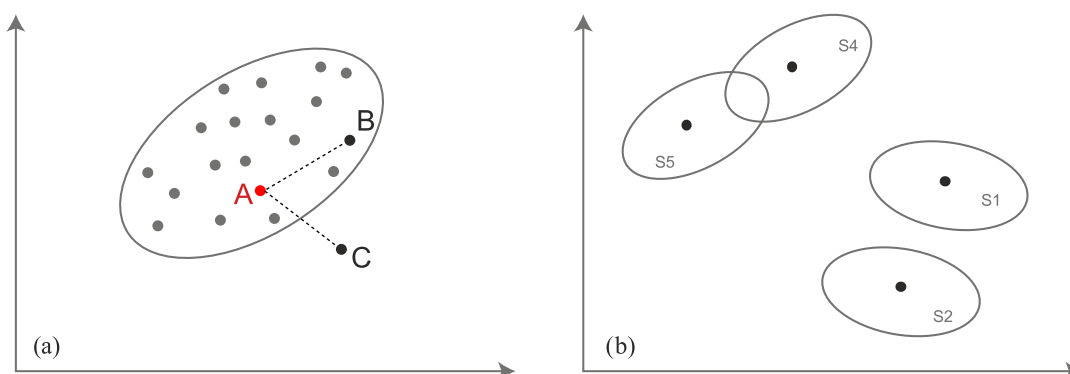


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S4 und S5 ist kleiner als zwischen S1 und S2. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Der *Mahalanobis-Abstand* bietet Vorteile gegenüber dem euklidischen Abstand: Er berücksichtigt bei der Berechnung der Distanz die statistischen Eigenschaften einer Datenpunktmenge (Messserie), d.h. Mittelwert, Varianz und Kovarianz der Datenpunkte [13]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.



## Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* wurden insgesamt 7127 Spektren von 342 verschiedenen Chargen von insgesamt 91 Substanzen herangezogen.

### Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 91         | 147     | 6499     |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 6499 Spektren von 147 Chargen von 91 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 7          | 8       | 380      |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 380 Spektren von 8 Chargen von 7 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse                           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|------------------------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige) | 49         | 199     | 248      |

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 248 Spektren von 199 Chargen von 49 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

### Ergebnis der Validierung

Alle in der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen sind mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv   | Richtig-Positiv      | Falsch-Negativ    | Richtig-Negativ         |
|--------------|------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,000 11 %) | 6499 (> 99,992 31 %) | 0 (< 0,007 69 %)  | 441 932 (> 99,999 89 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,000 44 %) | 188 (49,473 68 %)    | 192 (50,526 32 %) | 114 113 (> 99,999 56 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,002 82 %) | 185 (74,596 77 %)    | 63 (25,403 23 %)  | 17 761 (> 99,997 18 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen).



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfason Basis Cresa®**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30723-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Alfason Basis Cresa®

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant       | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Astellas Pharma | Alfason Basis Cr. . . | 12B11/77 | 30723     | 54       | entfällt   |
| Astellas Pharma | Alfason Basis Cr. . . | 13D06/75 | 31071     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 94 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa®*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6405 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa®*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa®*.

| Lieferant      | Substanz             | Charge   | Spektren |
|----------------|----------------------|----------|----------|
| Ichtyol/Phönix | Alfason Basis Cresa® | 13E08/75 | 1        |

- 260 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Alfason Basis Cresa®* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 94 (> 99,4681 %) | 0 (< 0,5319 %) | 6405 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der

Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30723     | 30723              | 0,00                      | 27,81                           |
| 31071     | 31071              | 0,00                      | 30,48                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfason® Repair**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30724-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Alfason® Repair

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant       | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Astellas Pharma | Alfason® Repair | 12F18/77 | 30724     | 55       | entfällt   |
| Astellas Pharma | Alfason® Repair | 13E16/76 | 31069     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 95 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason® Repair*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6404 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfason® Repair*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Alfason® Repair*.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|----------|
| Astellas  | Alfason® Repair | 13H02/76 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Alfason® Repair* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 95 (> 99,4737 %) | 0 (< 0,5263 %) | 6404 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der

Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30724     | 30724              | 0,00                      | 20,93                           |
| 31069     | 31069              | 0,00                      | 11,24                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Angelikawurzelöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30535-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Angelikawurzelöl; Angelica archangelica oleum; Oleum Angelicae (e Radice)

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz         | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | zu erfassen          | 30535     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 33019-109871BAG90451 | 30964     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl*.

| Lieferant | Substanz         | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------|--------------------|----------|
| Taoasis   | Angelikawurzelöl | 33019-110236BAG904 | 1        |
| Caelo     | Angelikawurzelöl | 11352704           | 1        |

- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Angelikawurzelöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 0 (k.A.)         | 2 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der

Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30535     | 30535              | 0,00                      | 32,92                           |
| 30964     | 30964              | 0,00                      | 74,50                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Anisöl Bio**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30670-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Anisöl Bio

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz   | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Anisöl Bio | B080009-99431BAG90451 | 30670     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio*.

| Lieferant        | Substanz   | Charge       | Spektren |
|------------------|------------|--------------|----------|
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-111137 | 3        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-108555 | 1        |
| Taoasis          | Anisöl Bio | 26735-110455 | 1        |
| Caelo            | Anisöl Bio | 12322503     | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Anisöl Bio | 26735-112250 | 1        |

- 254 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 206 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Anisöl Bio* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1969 %) | 6 (k.A.)         | 1 (k.A.)       | 254 (> 99,8031 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30670     | 30670              | 0,00                      | 130,27                          |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Asche Basis / Neribas® Salbe**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **02.02.2015**  
Berichtsnummer **30774-2015-02-02**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Asche Basis / Neribas® Salbe; Asche Basis® Salbe; Neribas® Salbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz           | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Chiesi    | Asche Basis® Salbe | 21038A | 30774     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis® Salbe | 21038A | 30833     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Neribas® Salbe     | 21053B | 30969     | 40       | entfällt   |
| Bayer     | Neribas® Salbe     | 21053B | 30994     | 40       | entfällt   |
| Chiesi    | Asche Basis® Salbe | 21038A | 31080     | 40       | entfällt   |
| Jenapharm | Neribas® Salbe     | 31064C | 31093     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis / Neribas® Salbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6259 Spektren aus insgesamt 136 Chargen von 89 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis / Neribas® Salbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis / Neribas® Salbe*.

| Lieferant                    | Substanz           | Charge | Spektren |
|------------------------------|--------------------|--------|----------|
| Chiesi                       | Asche Basis® Salbe | 33049A | 1        |
| Chiesi/Phoenix               | Asche Basis® Salbe | 23042A | 1        |
| Anzag/Ichtyol-Gesellsch. . . | Asche Basis® Salbe | 23043A | 1        |
| Chiesi/AHD                   | Asche Basis® Salbe | 31045A | 3        |
| Chiesi/AHD                   | Asche Basis® Salbe | 31047A | 2        |
| Chiesi GmbH                  | Asche Basis® Salbe | 21039A | 1        |

- 252 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 205 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis / Neribas® Salbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0080 %) | 240 (> 99,7917 %) | 0 (< 0,2083 %) | 6259 (> 99,9920 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1984 %) | 8 (k.A.)          | 1 (k.A.)       | 252 (> 99,8016 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30774     | 30774              | 0,00                      | 53,07                           |
| 30833     | 30833              | 0,00                      | 56,82                           |
| 30969     | 30969              | 0,00                      | 60,76                           |
| 30994     | 30994              | 0,00                      | 59,37                           |
| 31080     | 31080              | 0,00                      | 50,19                           |
| 31093     | 31093              | 0,00                      | 52,27                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Asche Basis® Fettsalbe                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31013-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Asche Basis® Fettsalbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Chiesi    | Asche Basis® Fet. . . | 23014A | 31013     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis® Fettsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis® Fettsalbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis® Fettsalbe*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Asche Basis® Fettsalbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31013     | 31013                  | 0,00                         | 60,74                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Beifußöl</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30842-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Beifußöl; Oleum Artemisia vulgaris

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant          | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------------|----------|--------|-----------|----------|------------|
| Apotheker S.B. . . | Beifußöl | 7.9363 | 30842     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl*.

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

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Beifußöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30842     | 30842              | 0,00                      | 65,04                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoe Siamöl 20%**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30456-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Benzoe Siamöl 20%; Oleum Styrax tonkinensis

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz          | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 474034-96350 | 30456     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 12990-114892 | 31256     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%*.

| Lieferant | Substanz          | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 541389-111081 | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 548481-111780 | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 474084-96350  | 1        |
| Taoasis   | Benzoe Siamöl 20% | 518434-108321 | 1        |

- 257 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 207 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzoe Siamöl 20%* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1946 %) | 3 (k.A.)         | 1 (k.A.)       | 257 (> 99,8054 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30456     | 30456              | 0,00                      | 970,78                          |
| 31256     | 31256              | 0,00                      | 955,02                          |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bepanthen® Lösung</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31047-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Bepanthen® Lösung

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz          | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Bayer     | Bepanthen® Lösung | KP08DR1 | 31047     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Lösung*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Lösung*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Lösung*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Lösung* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <b>Falsch-Positiv</b> | <b>Richtig-Positiv</b> | <b>Falsch-Negativ</b> | <b>Richtig-Negativ</b> |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)        | 40 (> 98,7500 %)       | 0 (< 1,2500 %)        | 6459 (> 99,9923 %)     |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 1661 (> 99,9699 %)     |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 261 (> 99,8084 %)      |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31047     | 31047                  | 0,00                         | 38,81                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bepanthen® Wund- und Heilsalbe</b>                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31048-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Bepanthen® Wund- und Heilsalbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Bayer     | Bepanthen® Wund-... | GP00LB9 | 31048     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Bepanthen® Wund- und Heilsalbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31048     | 31048              | 0,00                      | 28,77                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bergamottöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30307-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Bergamottöl; Oleum Bergamottae

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant   | Substanz    | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|-------------|--------|-----------|----------|------------|
| zu erfassen | Bergamottöl | 237459 | 30307     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl*.

| Lieferant | Substanz    | Charge         | Spektren |
|-----------|-------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Bergamottöl | 33110-110701   | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | B130301-110610 | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 32338-109135   | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 96243          | 1        |
| Noweda    | Bergamottöl | 271858         | 1        |
| Kaders    | Bergamottöl | 130564         | 1        |
| Taoasis   | Bergamottöl | 32579-111866   | 1        |
| Bombastus | Bergamottöl | 264008         | 1        |

- 253 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 203 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Bergamottöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1976 %) | 1 (k.A.)         | 7 (k.A.)       | 253 (> 99,8024 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30307     | 30307              | 0,00                      | 76,11                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cajeput**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30382-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Cajeput

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Cajeput  | T149I11               | 30382     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Cajeput  | 130829-112094BAG90451 | 31136     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cajeput*.

| Lieferant        | Substanz | Charge            | Spektren |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| Aurica           | Cajeput  | 11024710          | 1        |
| Taoasis          | Cajeput  | 24077-106468      | 1        |
| PVL              | Cajeput  | 150712            | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Cajeput  | L201323018-113057 | 1        |

- 257 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 207 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

#### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Cajeput* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1946 %) | 2 (k.A.)         | 2 (k.A.)       | 257 (> 99,8054 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30382     | 30382              | 0,00                      | 54,27                           |
| 31136     | 31136              | 0,00                      | 48,44                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dermatop® Basissalbe</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31060-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dermatop® Basissalbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant      | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Sanofi aventis | Dermatop® Basiss. ... | 3F052A | 31060     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop® Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop® Basissalbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermatop® Basissalbe*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Dermatop® Basissalbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31060     | 31060                  | 0,00                         | 32,50                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dermifant® Kindercreme</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30970-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dermifant® Kindercreme; Allergika Dermifant® Kindercreme

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Allergika | Dermifant® Kinde... | 1210082 | 30970     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant® Kinde... | 1303033 | 31062     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kindercreme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kindercreme*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kindercreme*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kindercreme* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30970     | 30970              | 0,00                      | 22,49                           |
| 31062     | 31062              | 0,00                      | 20,52                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dermifant® Kinderlotion</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30971-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dermifant® Kinderlotion; Allergika Dermifant® Kinderlotion

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Allergika | Dermifant® Kinde. . . | 1301020 | 30971     | 40       | entfällt   |
| Allergika | Dermifant® Kinde. . . | 1306020 | 31064     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kinderlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kinderlotion*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kinderlotion*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Dermifant® Kinderlotion* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30971     | 30971              | 0,00                      | 19,22                           |
| 31064     | 31064              | 0,00                      | 23,96                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimeticoni-Salbe 10% SR**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30356-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Dimeticoni-Salbe 10% SR; Unguentum Dimeticoni 10% SR

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticoni-Salbe 10% SR* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| apomix    | Dimeticoni-Salbe. . | 7B140711 | 30356     | 30       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticoni-Salbe. . | 5B120412 | 30553     | 40       | entfällt   |
| apomix    | Dimeticoni-Salbe. . | 8B041213 | 31243     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticoni-Salbe 10% SR*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6389 Spektren aus insgesamt 136 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticoni-Salbe 10% SR*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Dimeticoni-Salbe 10% SR*.

| Lieferant     | Substanz                | Charge   | Spektren |
|---------------|-------------------------|----------|----------|
| Apomix/Phönix | Dimeticoni-Salbe 10% SR | 8A041213 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimeticoni-Salbe 10% SR* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 110 (> 99,5455 %) | 0 (< 0,4545 %) | 6389 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30356     | 30356              | 0,00                      | 11,62                           |
| 30553     | 30553              | 0,00                      | 23,48                           |
| 31243     | 31243              | 0,00                      | 28,42                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eucalyptusöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30966-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Eucalyptusöl; Eucalypti aetheroleum; Oleum Eucalypti

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz     | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Eucalyptusöl | 527885-109705A | 30966     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*.

| Lieferant | Substanz     | Charge  | Spektren |
|-----------|--------------|---------|----------|
| Taoasis   | Eucalyptusöl | T150I11 | 40       |
| Taoasis   | Eucalyptusöl | T51I10  | 40       |

- 1581 Spektren aus insgesamt 32 Chargen von 29 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl*.

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Spektren |
|-----------|--------------|---------------|----------|
| Caelo     | Eucalyptusöl | 11324112      | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl | 33364-110871  | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl | 543495-112704 | 1        |
| Taoasis   | Eucalyptusöl | 130205-111868 | 1        |

- 257 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 207 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Eucalyptusöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ   | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %)   | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0316 %) | 0 (< 0,6250 %)   | 80 (> 99,3750 %) | 1581 (> 99,9684 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1946 %) | 0 (k.A.)         | 4 (k.A.)         | 257 (> 99,8054 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30966     | 30966              | 0,00                      | 60,50                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Excipial® Mandelölsalbe**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30720-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Excipial® Mandelölsalbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Spirig Pharma | Excipial® Mandel. . . | M023   | 30720     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Mandel. . . | M031   | 31090     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Mandel. . . | N012   | 31278     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6379 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Excipial® Mandelölsalbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 120 (> 99,5833 %) | 0 (< 0,4167 %) | 6379 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30720     | 30720              | 0,00                      | 64,42                           |
| 31090     | 31090              | 0,00                      | 59,16                           |
| 31278     | 31278              | 0,00                      | 61,39                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fenchelöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31140-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Fenchelöl; Foeniculum vulgare var. dulce oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                 | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Fenchelöl | L16813D-111973BAG90451 | 31140     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Fenchelöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31140     | 31140                  | 0,00                         | 138,43                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fenistil® Gel**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 31045-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Fenistil® Gel

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|------------|
| Novartis  | Fenistil® Gel | N00927A | 31045     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Fenistil® Gel* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <b>Falsch-Positiv</b> | <b>Richtig-Positiv</b> | <b>Falsch-Negativ</b> | <b>Richtig-Negativ</b> |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)        | 40 (> 98,7500 %)       | 0 (< 1,2500 %)        | 6459 (> 99,9923 %)     |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 1661 (> 99,9699 %)     |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 261 (> 99,8084 %)      |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31045     | 31045                  | 0,00                         | 42,04                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fichtennadelöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30613-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Fichtennadelöl; Oleum Pini sibiricum; Piceae aetheroleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz       | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Fichtennadelöl | 11220801             | 30613     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Fichtennadelöl | 29828-103169BAG90451 | 30672     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl*.

| Lieferant        | Substanz       | Charge        | Spektren |
|------------------|----------------|---------------|----------|
| Taoasis          | Fichtennadelöl | 531766-109893 | 1        |
| Taoasis          | Fichtennadelöl | 29828-107964  | 1        |
| Taoasis          | Fichtennadelöl | 534474-111585 | 1        |
| Caelo            | Fichtennadelöl | 11324401      | 3        |
| Caelo            | Fichtennadelöl | 13152001      | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Fichtennadelöl | 534474-111869 | 1        |
| Taoasis/Sanacorp | Fichtennadelöl | 534474-113171 | 1        |
| Primavera        | Fichtennadelöl | 1670814       | 1        |
| Caelo            | Fichtennadelöl | 10185604      | 1        |

- 250 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 202 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Fichtennadelöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,2000 %) | 3 (k.A.)         | 8 (k.A.)       | 250 (> 99,8000 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30613     | 30613              | 0,00                      | 33,89                           |
| 30672     | 30672              | 0,00                      | 26,82                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Grapefruitöl Bio</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30538-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Grapefruitöl Bio; Citrus paradisi oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz         | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Grapefruitöl Bio | zu erfassen | 30538     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 139 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Grapefruitöl Bio* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30538     | 30538                  | 0,00                         | 74,98                              |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrophile Salben</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30634-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydrophile Salben; Abitima® clinic Gesichtscreme; Abitima® clinic Körpercreme; Asche Basis® Creme; Asche Basis® Lotio; Dermatop Basiscreme; DMS®-Basiscreme Classic; DMS®-Basiscreme High Classic; DMS®-Basiscreme High Classic Plus; Excipial® Hydrocreme; Excipial® U Lipolotio; Excipial® U10 Lipolotio; Lipoderm® Lotion; Neribas® Creme; Physiogel® Hypoallergen Creme; Thrombocid® Salbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Bayer         | Neribas® Creme        | 21076A | 30634     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Lipoderm® Lotion      | K057   | 30635     | 40       | entfällt   |
| Chiesi        | Asche Basis® Creme    | 3117A  | 30713     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Hydroc. . . | I013   | 30725     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® U Lipo. . . | M042   | 30732     | 60       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® U10 Li. . . | M021   | 30733     | 60       | entfällt   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Actavis        | Abitima® clinic ... | 72013   | 30736     | 40       | entfällt   |
| benel          | Thrombocid® Salbe   | 410B113 | 30772     | 40       | entfällt   |
| Chiesi         | Asche Basis® Creme  | 22197A  | 30775     | 40       | entfällt   |
| Chiesi         | Asche Basis® Lotio  | 21042A  | 30828     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® Hydroc... | I013    | 30836     | 40       | entfällt   |
| Stiefel        | Physiogel® Hypoa... | 343P    | 30838     | 40       | entfällt   |
| Actavis        | Abitima® clinic ... | 46820   | 30845     | 40       | entfällt   |
| Intendis       | Neribas® Creme      | 21076A  | 31050     | 40       | entfällt   |
| Actavis        | Abitima® clinic ... | 110712  | 31058     | 40       | entfällt   |
| Actavis        | Abitima® clinic ... | 51112   | 31061     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® U10 Li... | N025    | 31066     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® U Lipo... | N031    | 31067     | 40       | entfällt   |
| Chiesi         | Asche Basis® Lotio  | 24049A  | 31068     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Lipoderm® Lotion    | M065    | 31072     | 40       | entfällt   |
| Chiesi         | Asche Basis® Creme  | 24220A  | 31085     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® Hydroc... | N013    | 31089     | 40       | entfällt   |
| Bayer          | Neribas® Creme      | 21076A  | 31095     | 40       | entfällt   |
| Bene           | Thrombocid® Salbe   | 410B113 | 31098     | 40       | entfällt   |
| Stiefel        | Physiogel® Hypoa... | 6940    | 31100     | 40       | entfällt   |
| Sanofi aventis | Dermatop Basiscr... | 3F031A  | 31234     | 40       | entfällt   |
| KOKO           | DMS®-Basiscreme ... | L010K13 | 31236     | 80       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® Hydroc... | N013    | 31277     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® U Lipo... | N085    | 31280     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma  | Excipial® U10 Li... | N047    | 31281     | 40       | entfällt   |
| KOKO           | DMS®-Basiscreme ... | L026G13 | 31307     | 40       | entfällt   |
| KOKO           | DMS®-Basiscreme ... | L032A14 | 31308     | 40       | entfällt   |
| KOKO           | DMS®-Basiscreme ... | L014L13 | 31309     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8333 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1400 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 5099 Spektren aus insgesamt 112 Chargen von 76 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.

| Lieferant     | Substanz         | Charge | Spektren |
|---------------|------------------|--------|----------|
| Spirig Pharma | Lipoderm® Lotion | R023   | 60       |

- 1513 Spektren aus insgesamt 32 Chargen von 28 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 101 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 76 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben*.

| Lieferant        | Substanz                      | Charge       | Spektren |
|------------------|-------------------------------|--------------|----------|
| Actavis/Noweda   | Abitima® clinic Gesichtscreme | 148417       | 1        |
| Actavis/ Noweda  | Abitima® clinic Gesichtscreme | 148496       | 1        |
| Actavis/Noweda   | Abitima® clinic Körpercreme   | 370313       | 1        |
| Chiesi/Noweda    | Asche Basis® Creme            | 31232A       | 1        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis® Creme            | 33237A       | 2        |
| Chiesi/ Noweda   | Asche Basis® Creme            | 33241A       | 1        |
| Chiesi/Noweda    | Asche Basis® Lotio            | 24049A       | 2        |
| Noweda           | Abitima® clinic Gesichtscreme | 146735       | 1        |
| KOKO             | DMS®-Basiscreme High Classic  | L031A14      | 1        |
| Caelo            | Asche Basis® Lotio            | 33055A       | 2        |
| Chiesi           | Asche Basis® Lotio            | 333056A      | 2        |
| Chiesi           | Asche Basis® Creme            | 34250A       | 1        |
| Chiesi           | Asche Basis® Creme            | 33240A       | 3        |
| Chiesi           | Asche Basis® Creme            | 24220A       | 1        |
| Roche/AHD        | Abitima® clinic Körpercreme   | 142620       | 1        |
| Chiesi/Phoenix   | Asche Basis® Creme            | 24215A       | 1        |
| Chiesi/AHD       | Asche Basis® Creme            | 31222A       | 2        |
| Chiesi/AHD       | Asche Basis® Creme            | 31223A       | 1        |
| Chiesi/AHD       | Asche Basis® Creme            | 31224A       | 3        |
| Chiesi/Phoenix   | Asche Basis® Creme            | 31225A       | 1        |
| Chiesi/AHD       | Asche Basis® Creme            | 31228A       | 3        |
| Chiesi/Phoenix   | Asche Basis® Creme            | 31229A       | 1        |
| Chiesi/AHD       | Asche Basis® Creme            | 32234A       | 1        |
| Actavis/Gehe     | Abitima® clinic Körpercreme   | 51112        | 1        |
| Abitima          | Abitima® clinic Körpercreme   | 52015/051112 | 1        |
| Actavis / Noweda | Abitima® clinic Gesichtscreme | 142371       | 1        |
| chiesi / Noweda  | Asche Basis® Creme            | 23213A       | 1        |
| Chiesi           | Asche Basis® Creme            | 14178A       | 1        |
| actavis/ebert    | Abitima® clinic Körpercreme   | 110712       | 3        |
| Chiesie/Anzag    | Asche Basis® Lotio            | 32054A       | 2        |
| actavis/Gehe     | Abitima® clinic Körpercreme   | 60513        | 2        |
| Actavis/Gehe     | Abitima® clinic Gesichtscreme | 148495       | 1        |
| actavis/Gehe     | Abitima® clinic Körpercreme   | 112015       | 1        |
| chiesi/gehe      | Asche Basis® Lotio            | 33056A       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                      | Charge  | Spektren |
|--------------------|-------------------------------|---------|----------|
| chiesi/gehe        | Asche Basis® Creme            | 33246A  | 3        |
| chiesi/gehe        | Asche Basis® Lotio            | 34058A  | 1        |
| Chiesi/Gehe        | Asche Basis® Creme            | 24218A  | 2        |
| Chiesi/Gehe        | Asche Basis® Creme            | 24221A  | 2        |
| Caelo              | Asche Basis® Creme            | 31226A  | 1        |
| chiesi/gehe        | Asche Basis® Creme            | 32236A  | 3        |
| Chiesi/Gehe        | Asche Basis® Lotio            | 23047A  | 1        |
| Chiesi / Noweda    | Asche Basis® Creme            | 33238A  | 1        |
| Caelo              | Asche Basis® Creme            | 31227A  | 2        |
| Chiesi/Phoenix     | Asche Basis® Creme            | 32233A  | 2        |
| Chiesi GmbH        | Asche Basis® Creme            | 24214A  | 1        |
| Chiesi             | Asche Basis® Creme            | 24217A  | 1        |
| Chiesi/            | Asche Basis® Creme            | 41266A  | 1        |
| Jenapharm/Alliance | Neribas® Creme                | YY000C3 | 1        |
| Chiesi/Gehe        | Asche Basis® Creme            | 34248A  | 1        |
| Actavis            | Abitima® clinic Körpercreme   | 20912   | 1        |
| Stiefel/Sanacorp   | Physiogel® Hypoallergen Creme | 10000   | 1        |

- 160 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 135 Chargen von 41 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrophile Salben* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv    | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0098 %) | 1400 (> 99,9643 %) | 0 (< 0,0357 %) | 5099 (> 99,9902 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0330 %) | 48 (80,0000 %)     | 12 (20,0000 %) | 1513 (> 99,9670 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,3125 %) | 87 (86,1386 %)     | 14 (13,8614 %) | 160 (> 99,6875 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30634     | 30634              | 0,00                      | 41,44                           |
| 30635     | 30635              | 0,00                      | 31,20                           |
| 30713     | 30713              | 0,00                      | 37,92                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 30725            | 30725                          | 0,00                                 | 37,23                                      |
| 30732            | 30732                          | 0,00                                 | 23,66                                      |
| 30733            | 30733                          | 0,00                                 | 38,78                                      |
| 30736            | 30736                          | 0,00                                 | 33,40                                      |
| 30772            | 30772                          | 0,00                                 | 23,91                                      |
| 30775            | 30775                          | 0,00                                 | 30,71                                      |
| 30828            | 30828                          | 0,00                                 | 29,06                                      |
| 30836            | 30836                          | 0,00                                 | 34,79                                      |
| 30838            | 30838                          | 0,00                                 | 23,47                                      |
| 30845            | 30845                          | 0,00                                 | 27,15                                      |
| 31050            | 31050                          | 0,00                                 | 39,30                                      |
| 31058            | 31058                          | 0,00                                 | 39,87                                      |
| 31061            | 31061                          | 0,00                                 | 36,24                                      |
| 31066            | 31066                          | 0,00                                 | 35,19                                      |
| 31067            | 31067                          | 0,00                                 | 33,97                                      |
| 31068            | 31068                          | 0,00                                 | 26,68                                      |
| 31072            | 31072                          | 0,00                                 | 21,99                                      |
| 31085            | 31085                          | 0,00                                 | 29,54                                      |
| 31089            | 31089                          | 0,00                                 | 17,76                                      |
| 31095            | 31095                          | 0,00                                 | 38,20                                      |
| 31098            | 31098                          | 0,00                                 | 24,28                                      |
| 31100            | 31100                          | 0,00                                 | 25,76                                      |
| 31234            | 31234                          | 0,00                                 | 43,65                                      |
| 31236            | 31236                          | 0,00                                 | 35,76                                      |
| 31277            | 31277                          | 0,00                                 | 21,26                                      |
| 31280            | 31280                          | 0,00                                 | 29,47                                      |
| 31281            | 31281                          | 0,00                                 | 38,79                                      |
| 31307            | 31307                          | 0,00                                 | 14,96                                      |
| 31308            | 31308                          | 0,00                                 | 36,59                                      |
| 31309            | 31309                          | 0,00                                 | 43,80                                      |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Immortelleöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30450-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Immortelleöl; Helichrysum italicum oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz     | Charge                 | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Immortelleöl | L03111DN-102431        | 30450     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Immortelleöl | L24113D-113148BAG90451 | 31138     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl*.

| Lieferant | Substanz     | Charge         | Spektren |
|-----------|--------------|----------------|----------|
| Taoasis   | Immortelleöl | 33111D         | 1        |
| Fagron    | Immortelleöl | L10712D-111673 | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L13613DN       | 1        |
| Taoasis   | Immortelleöl | L03111DN       | 1        |

- 257 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 207 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Immortelleöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1946 %) | 0 (k.A.)         | 4 (k.A.)       | 257 (> 99,8054 %)  |



Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30450     | 30450              | 0,00                      | 41,32                           |
| 31138     | 31138              | 0,00                      | 35,91                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ingweröl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30451-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Ingweröl; Oleum Zingiber officinalis; Zingiber officinalis oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Ingweröl | 6454-92725            | 30451     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 130114-110686BAG90451 | 30958     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Ingweröl | 40592A-112718BAG90451 | 31142     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6379 Spektren aus insgesamt 136 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl*.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Taoasis   | Ingweröl | 6454-92725 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Ingweröl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 120 (> 99,5833 %) | 0 (< 0,4167 %) | 6379 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 0 (k.A.)          | 1 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30451     | 30451              | 0,00                      | 20,13                           |
| 30958     | 30958              | 0,00                      | 30,21                           |
| 31142     | 31142              | 0,00                      | 30,56                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kamillenöl, röm.</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31254-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kamillenöl, röm.; Oleum Anthemis nobilis oil

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz         | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kamillenöl, röm. | 34561-112874 | 31254     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Kamillenöl, röm.* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <b>Falsch-Positiv</b> | <b>Richtig-Positiv</b> | <b>Falsch-Negativ</b> | <b>Richtig-Negativ</b> |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)        | 40 (> 98,7500 %)       | 0 (< 1,2500 %)        | 6459 (> 99,9923 %)     |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 1661 (> 99,9699 %)     |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 261 (> 99,8084 %)      |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31254     | 31254                  | 0,00                         | 60,36                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kerasal® Basissalbe**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30995-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Kerasal® Basissalbe

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Spirig Pharma | Kerasal® Basissa. . . | M031   | 30995     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Kerasal® Basissa. . . | N011   | 31081     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kerasal® Basissalbe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kerasal® Basissalbe*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kerasal® Basissalbe*.
- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Kerasal® Basissalbe* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 2 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30995     | 30995              | 0,00                      | 110,02                          |
| 31081     | 31081              | 0,00                      | 107,25                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreuzkümmelöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30449-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Kreuzkümmelöl; Oleum Cuminum cyminum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 348912-71369          | 30449     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 130910-113031BAG90451 | 31141     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl*.

| Lieferant | Substanz      | Charge        | Spektren |
|-----------|---------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 121217-111221 | 1        |
| Taoasis   | Kreuzkümmelöl | 24081-106027  | 1        |

- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Kreuzkümmelöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 0 (k.A.)         | 2 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der



Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30449     | 30449              | 0,00                      | 120,52                          |
| 31141     | 31141              | 0,00                      | 148,09                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>La Roche-Posay Cold Cream Naturel</b>                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30829-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Cold Cream Naturel

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54J01P | 30829     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay C... | 54K31P | 31074     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Cold Cream Naturel* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30829     | 30829              | 0,00                      | 149,06                          |
| 31074     | 31074              | 0,00                      | 139,06                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **La Roche-Posay Toleriane**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30827-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

La Roche-Posay Toleriane

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant      | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|----------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54J901 | 30827     | 40       | entfällt   |
| La Roche-Posay | La Roche-Posay T... | 54K500 | 31094     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane*.

| Lieferant | Substanz                 | Charge | Spektren |
|-----------|--------------------------|--------|----------|
| Caelo     | La Roche-Posay Toleriane | 54J500 | 1        |
| Roche/AHD | La Roche-Posay Toleriane | 54J800 | 1        |

- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *La Roche-Posay Toleriane* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 2 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der



Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30827     | 30827              | 0,00                      | 24,93                           |
| 31094     | 31094              | 0,00                      | 21,96                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lemongrasöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 31185-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Lemongrasöl; Cymbopogonis aetheroleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz    | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|--------|-----------|----------|------------|
| Bombastus | Lemongrasöl | 278923 | 31185     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Lemongrasöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31185     | 31185                  | 0,00                         | 55,17                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Liniment-Salben**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30731-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Liniment-Salben; Excipial® U Hydrolotio; Linola® Ö/W-Creme; Linola® Sept

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Spirig Pharma | Excipial® U Hydr... | M016   | 30731     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola® Ö/W-Creme   | 238482 | 30834     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® U Hydr... | M063   | 31073     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola® Sept        | 334080 | 31079     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff     | Linola® Ö/W-Creme   | 334010 | 31133     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® U Hydr... | N013   | 31279     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8393 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6259 Spektren aus insgesamt 134 Chargen von 88 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.

| Lieferant     | Substanz               | Charge | Spektren |
|---------------|------------------------|--------|----------|
| Dr. Wolff     | Linola® Ö/W-Creme      | 432480 | 40       |
| Spirig Pharma | Excipial® U Hydrolotio | R014   | 60       |

- 1533 Spektren aus insgesamt 32 Chargen von 28 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben*.

| Lieferant        | Substanz          | Charge | Spektren |
|------------------|-------------------|--------|----------|
| Caelo            | Linola® Ö/W-Creme | 238520 | 4        |
| Dr. August Wolff | Linola® Ö/W-Creme | 233140 | 1        |
| Dr. Wolff/Noweda | Linola® Ö/W-Creme | 233200 | 1        |
| Caelo            | Linola® Ö/W-Creme | 239181 | 1        |
| chiesi / Noweda  | Linola® Ö/W-Creme | 331460 | 1        |
| Dr. Wolff/ Anzag | Linola® Ö/W-Creme | 234193 | 1        |
| Caelo            | Linola® Ö/W-Creme | 238484 | 1        |
| Euro OTC         | Linola® Ö/W-Creme | 333730 | 1        |
| Caelo            | Linola® Ö/W-Creme | 330760 | 1        |
| Dr. Wolff        | Linola® Ö/W-Creme | 238530 | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz          | Charge | Spektren |
|-----------------------|-------------------|--------|----------|
| Dr.Wolff              | Linola® Ö/W-Creme | 238482 | 1        |
| Dr.August Wolff/Ebert | Linola® Ö/W-Creme | 431250 | 1        |
| Dr.August Wolff/Ebert | Linola® Ö/W-Creme | 432970 | 1        |
| Dr.August Wolff/Ebert | Linola® Ö/W-Creme | 333640 | 2        |

- 240 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 197 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Liniment-Salben* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0080 %) | 240 (> 99,7917 %) | 0 (< 0,2083 %) | 6259 (> 99,9920 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0326 %) | 80 (80,0000 %)    | 20 (20,0000 %) | 1533 (> 99,9674 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,2083 %) | 21 (> 97,6190 %)  | 0 (< 2,3810 %) | 240 (> 99,7917 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30731     | 30731              | 0,00                      | 32,22                           |
| 30834     | 30834              | 0,00                      | 51,85                           |
| 31073     | 31073              | 0,00                      | 26,47                           |
| 31079     | 31079              | 0,00                      | 55,18                           |
| 31133     | 31133              | 0,00                      | 50,92                           |
| 31279     | 31279              | 0,00                      | 28,77                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30576-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N; Linola® Fett Creme; Linola® H Fett N

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz           | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Dr. Wolff | Linola® H Fett N   | 231610 | 30576     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff | Linola® Fett Creme | 235260 | 30771     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff | Linola® H Fett N   | 333080 | 31092     | 40       | entfällt   |
| Dr. Wolff | Linola® Fett Creme | 337280 | 31096     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6339 Spektren aus insgesamt 135 Chargen von 89 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N*.

| Lieferant | Substanz           | Charge | Spektren |
|-----------|--------------------|--------|----------|
| dr.wolff  | Linola® Fett Creme | 337770 | 1        |
| dr.wolff  | Linola® Fett Creme | 337760 | 1        |

- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0079 %) | 160 (> 99,6875 %) | 0 (< 0,3125 %) | 6339 (> 99,9921 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 2 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30576     | 30576              | 0,00                      | 26,12                           |
| 30771     | 30771              | 0,00                      | 18,20                           |
| 31092     | 31092              | 0,00                      | 20,98                           |
| 31096     | 31096              | 0,00                      | 20,53                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30832-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Dr. Wolff | Linola® Sonnensc. . . | 134530 | 30832     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <b>Falsch-Positiv</b> | <b>Richtig-Positiv</b> | <b>Falsch-Negativ</b> | <b>Richtig-Negativ</b> |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)        | 40 (> 98,7500 %)       | 0 (< 1,2500 %)        | 6459 (> 99,9923 %)     |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 1661 (> 99,9699 %)     |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 261 (> 99,8084 %)      |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)



zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30832     | 30832              | 0,00                      | 133,26                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lipoid S 100**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30173-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Lipoid S 100

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lipoid S 100* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|--------------|-------------|-----------|----------|------------|
| zu erfassen | Lipoid S 100 | zu erfassen | 30173     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lipoid S 100*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 139 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipoid S 100*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lipoid S 100*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipoid S 100* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30173     | 30173                  | 0,00                         | 235,42                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lipolotio urea 5% F Körperlotion**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30973-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Lipolotio urea 5% F Körperlotion; Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Allergika | Lipolotio urea 5. . . | 1205050 | 30973     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Lipolotio urea 5% F Körperlotion* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)



zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30973     | 30973              | 0,00                      | 37,00                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Lygal® Kopfsalbe N 3%                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31049-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Lygal® Kopfsalbe N 3%

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal® Kopfsalbe. . | 124311 | 31049     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Kopfsalbe N 3%* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <b>Falsch-Positiv</b> | <b>Richtig-Positiv</b> | <b>Falsch-Negativ</b> | <b>Richtig-Negativ</b> |
|--------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)        | 40 (> 98,7500 %)       | 0 (< 1,2500 %)        | 6459 (> 99,9923 %)     |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 1661 (> 99,9699 %)     |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)        | 0 (k.A.)               | 0 (k.A.)              | 261 (> 99,8084 %)      |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31049     | 31049                  | 0,00                         | 41,38                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lygal® Salbengrundlage**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 31014-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Lygal® Salbengrundlage

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Taurus    | Lygal® Salbengru. . . | 121302P | 31014     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Lygal® Salbengrundlage* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31014     | 31014                  | 0,00                         | 38,48                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Majoranöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30454-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Majoranöl; Origanum majorana oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Majoranöl | 29293-98717           | 30454     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Majoranöl | 130312-111991BAG90451 | 31137     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl*.

| Lieferant    | Substanz  | Charge        | Spektren |
|--------------|-----------|---------------|----------|
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111347 | 1        |
| Taoasis      | Majoranöl | 130312-111870 | 1        |
| Taoasis/Gehe | Majoranöl | 29293-98717   | 2        |
| Caelo        | Majoranöl | 12041602      | 7        |
| Caelo        | Majoranöl | 13041601      | 1        |

- 249 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 206 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Majoranöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,2008 %) | 11 (k.A.)        | 1 (k.A.)       | 249 (> 99,7992 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30454     | 30454              | 0,00                      | 62,60                           |
| 31137     | 31137              | 0,00                      | 71,04                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Marokkanisches Kamillenöl</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30844-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Marokkanisches Kamillenöl; Kamillenöl, marokkanisch; Oleum ormenis multicaulis; Ormenis multicaulis oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Marokkanisches K... | 6982-1074109BAC90451 | 30844     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Marokkanisches Kamillenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Marokkanisches Kamillenöl*.

| Lieferant | Substanz                  | Charge     | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------|----------|
| Taoasis   | Marokkanisches Kamillenöl | 6159-93239 | 40       |

- 1621 Spektren aus insgesamt 33 Chargen von 29 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Marokkanisches Kamillenöl*.

| Lieferant | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Marokkanisches Kamillenöl | 6159-93239  | 1        |
| Taoasis   | Marokkanisches Kamillenöl | 6631-104465 | 1        |

- 258 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 208 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Marokkanisches Kamillenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.



|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ   | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %)   | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0308 %) | 0 (< 1,2500 %)   | 40 (> 98,7500 %) | 1621 (> 99,9692 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1938 %) | 0 (k.A.)         | 3 (k.A.)         | 258 (> 99,8062 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30844     | 30844              | 0,00                      | 68,97                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Muskatellersalbeiöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30749-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Muskatellersalbeiöl; Oleum Salviae sclarea

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Muskatellersalbe... | 487962-107805BAG90451 | 30749     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Muskatellersalbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Muskatellersalbeiöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Muskatellersalbeiöl*.

| Lieferant | Substanz            | Charge        | Spektren |
|-----------|---------------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Muskatellersalbeiöl | 487962-106655 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Muskatellersalbeiöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30749     | 30749              | 0,00                      | 141,40                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Myrrhenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30748-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Myrrhenöl; Oleum Myrrha

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Myrrhenöl | 22920-105398BAG90451 | 30748     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Myrrhenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30748     | 30748                  | 0,00                         | 141,52                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neroliöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 31260-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Neroliöl; Citrus aurantium var. amara oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Neroliöl | 91029-115714 | 31260     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Neroliöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31260     | 31260                  | 0,00                         | 60,25                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neuroderm® Pflege Lotio / Creme**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)**  
Berichtsdatum **02.02.2015**  
Berichtsnummer **30722-2015-02-02**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Neuroderm® Pflege Lotio / Creme; Neuroderm® Pflege Lotio; Neuroderm® Pflegecreme

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant    | Substanz              | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-----------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Neuroderm® Pfleg. . . | S041214.1 | 30722     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm® Pfleg. . . | S041204.1 | 31070     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Neuroderm® Pfleg. . . | S021307.1 | 31102     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflege Lotio / Creme*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6379 Spektren aus insgesamt 136 Chargen von 89 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

## Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflege Lotio / Creme*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

## Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflege Lotio / Creme*.
- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflege Lotio / Creme* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 120 (> 99,5833 %) | 0 (< 0,4167 %) | 6379 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30722     | 30722              | 0,00                      | 23,19                           |
| 31070     | 31070              | 0,00                      | 26,94                           |
| 31102     | 31102              | 0,00                      | 16,75                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Neuroderm® Pflegecreme Lipo                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30721-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Neuroderm® Pflegecreme Lipo; Neuroderm® Pflegecreme Lipo

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant    | Substanz            | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Neuroderm® Pfleg... | S031202.1 | 30721     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Neuroderm® Pflegecreme Lipo* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der [Mahalanobis-Abstand](#)

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30721     | 30721              | 0,00                      | 44,71                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Optiderm® Lotion</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31266-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Optiderm® Lotion

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz         | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Almirall  | Optiderm® Lotion | 341431 | 31266     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Optiderm® Lotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Optiderm® Lotion*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Optiderm® Lotion*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Optiderm® Lotion* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 31266     | 31266                  | 0,00                         | 16,53                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Orangenöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30960-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Orangenöl; Citrus sinensis oleum; Oleum Citrus sinensis

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Orangenöl | 121109-110685BAG90451 | 30960     | 30       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Orangenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6469 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orangenöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orangenöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Orangenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 30 (> 98,3333 %) | 0 (< 1,6667 %) | 6469 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30960     | 30960                  | 0,00                         | 109,01                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Palmarosaöl Bio**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30597-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Palmarosaöl Bio; Oleum Palmarosa Bio

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30597     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 17524-105015BAG90451 | 30671     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio*.

| Lieferant | Substanz        | Charge        | Spektren |
|-----------|-----------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 121018-111094 | 1        |
| Taoasis   | Palmarosaöl Bio | 121018-111872 | 2        |

- 258 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmarosaöl Bio* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1938 %) | 3 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 258 (> 99,8062 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der



Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30597     | 30597              | 0,00                      | 114,35                          |
| 30671     | 30671              | 0,00                      | 101,36                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Panthenol-Salbe Lichtenstein**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30727-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Panthenol-Salbe Lichtenstein

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Winthrop  | Panthenol-Salbe ... | 2290680H | 30727     | 40       | entfällt   |
| Winthrop  | Panthenol-Salbe ... | 2290718H | 31091     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Panthenol-Salbe Lichtenstein* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30727     | 30727              | 0,00                      | 397,76                          |
| 31091     | 31091              | 0,00                      | 374,76                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pfefferminzöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30930-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pfefferminzöl; Japanisches Heilöl; Menthae piperitae aetheroleum; Oleum Menthae piperitae dopp. rectific.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 443428-83579   | 30930     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Pfefferminzöl | 525728-109217B | 30965     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Pfefferminzöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30930     | 30930              | 0,00                      | 183,09                          |
| 30965     | 30965              | 0,00                      | 182,49                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ravensara</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30386-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ravensara

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|---------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Ravensara | T170I11 | 30386     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ravensara*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Ravensara* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | <a href="#">Falsch-Positiv</a> | <a href="#">Richtig-Positiv</a> | <a href="#">Falsch-Negativ</a> | <a href="#">Richtig-Negativ</a> |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %)                 | 40 (> 98,7500 %)                | 0 (< 1,2500 %)                 | 6459 (> 99,9923 %)              |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 1661 (> 99,9699 %)              |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %)                 | 0 (k.A.)                        | 0 (k.A.)                       | 261 (> 99,8084 %)               |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30386     | 30386                  | 0,00                         | 34,67                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Rosen-Geranie-Öl Bio</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30536-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Rosen-Geranie-Öl Bio; Pelargonium graveolens oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Rosen-Geranie-Öl. . . | zu erfassen | 30536     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 139 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio*.

| Lieferant       | Substanz             | Charge        | Spektren |
|-----------------|----------------------|---------------|----------|
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-110467 | 1        |
| Taoasis         | Rosen-Geranie-Öl Bio | 130111-112615 | 1        |
| Taoasis/Taoasis | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-104463  | 1        |
| Bombastus       | Rosen-Geranie-Öl Bio | 22625-106677  | 1        |

- 257 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 207 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Rosen-Geranie-Öl Bio* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1946 %) | 4 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 257 (> 99,8054 %)  |



Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30536     | 30536              | 0,00                      | 93,13                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbeiöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 31139-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Salbeiöl; Salvia officinalis oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 526975-112642BAG90451 | 31139     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Salbeiöl | 34052-114939          | 31257     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
| Taoasis   | Salbeiöl | 24858-79297 | 40       |

- 1621 Spektren aus insgesamt 33 Chargen von 29 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbeiöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ   | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %)   | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0308 %) | 0 (< 1,2500 %)   | 40 (> 98,7500 %) | 1621 (> 99,9692 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)         | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31139     | 31139              | 0,00                      | 40,82                           |
| 31257     | 31257              | 0,00                      | 21,29                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Solutio Cordes / Thrombocid Gel</b>                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30773-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Solutio Cordes / Thrombocid Gel; Solutio Cordes®; Thrombocid® Gel

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|---------|-----------|----------|------------|
| Bene      | Thrombocid® Gel | 401B101 | 30773     | 40       | entfällt   |
| ICHTHYOL  | Solutio Cordes® | 12B006  | 30996     | 40       | entfällt   |
| ICHTHYOL  | Solutio Cordes® | 13B001  | 31076     | 40       | entfällt   |
| Bene      | Thrombocid® Gel | 401B101 | 31099     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes / Thrombocid Gel*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6339 Spektren aus insgesamt 136 Chargen von 89 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes / Thrombocid Gel*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes / Thrombocid Gel*.

| Lieferant            | Substanz        | Charge | Spektren |
|----------------------|-----------------|--------|----------|
| ICHTYOL-GESELLSCHAFT | Solutio Cordes® | 13B001 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Solutio Cordes / Thrombocid Gel* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.



|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0079 %) | 160 (> 99,6875 %) | 0 (< 0,3125 %) | 6339 (> 99,9921 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30773     | 30773              | 0,00                      | 51,62                           |
| 30996     | 30996              | 0,00                      | 52,51                           |
| 31076     | 31076              | 0,00                      | 55,20                           |
| 31099     | 31099              | 0,00                      | 55,20                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spearmintöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30453-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Spearmintöl; Mentha spicata oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz    | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 27537-96244          | 30453     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Spearmintöl | 33894-111575BAG90451 | 31135     | 30       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6429 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl*.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|----------|
| Taoasis   | Spearmintöl | 27537-96244 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Spearmintöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 70 (> 99,2857 %) | 0 (< 0,7143 %) | 6429 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30453     | 30453              | 0,00                      | 80,18                           |
| 31135     | 31135              | 0,00                      | 66,72                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Stomahésive® Adhäsivpaste</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30974-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Stomahésive® Adhäsivpaste

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| ConvaTec Inc. | Stomahésive® Adh. ... | 2D117  | 30974     | 60       | entfällt   |
| ConvaTec Inc. | Stomahésive® Adh. ... | 2M084  | 31087     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahésive® Adhäsivpaste*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6399 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stomahésive® Adhäsivpaste*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stomahésive® Adhäsivpaste*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Stomahésive® Adhäsivpaste* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 100 (> 99,5000 %) | 0 (< 0,5000 %) | 6399 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30974     | 30974              | 0,00                      | 100,98                          |
| 31087     | 31087              | 0,00                      | 101,74                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Teebaumöl</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30959-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Teebaumöl; Melaleuca alternifolia oleum; Oleum Melaleuca alternifolia

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz  | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Teebaumöl | 533902-109942BAG91303 | 30959     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Teebaumöl | 34828-113642BAG91303  | 31134     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

#### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Teebaumöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30959     | 30959                  | 0,00                         | 100,65                             |
| 31134     | 31134                  | 0,00                         | 96,67                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymianöl, rot**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30929-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Thymianöl, rot; Thymus vulgaris Thymol oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 31911-109378 | 30929     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 9434-115427  | 31259     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

## Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot*.

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Spektren |
|-----------|----------------|--------------|----------|
| Taoasis   | Thymianöl, rot | 33092-111620 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymianöl, rot* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30929     | 30929              | 0,00                      | 183,65                          |
| 31259     | 31259              | 0,00                      | 215,66                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tolu Res. 50% Öl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30651-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Tolu Res. 50% Öl

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tolu Res. 50% Öl* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | zu erfassen           | 30651     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 493887-105383BAC90451 | 30767     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tolu Res. 50% Öl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tolu Res. 50% Öl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Tolu Res. 50% Öl*.

| Lieferant | Substanz         | Charge        | Spektren |
|-----------|------------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Tolu Res. 50% Öl | 493887-105384 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Tolu Res. 50% Öl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der

Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30651     | 30651              | 0,00                      | 1337,01                         |
| 30767     | 30767              | 0,00                      | 1343,97                         |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30730-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz              | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-----------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Infectopharm | Warzensalbe Infe. . . | S031201.1 | 30730     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe. . . | S031201.1 | 30905     | 40       | entfällt   |
| Infectopharm | Warzensalbe Infe. . . | S121103.1 | 30906     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6379 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31).
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31).

| Lieferant    | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|--------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | S111202     | 1        |
| Infectopharm | Warzensalbe InfectoPharm® (N... | 3013I-07003 | 1        |

- 254 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 205 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Warzensalbe InfectoPharm®* (NRF 11.31) ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 120 (> 99,5833 %) | 0 (< 0,4167 %) | 6379 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1969 %) | 7 (k.A.)          | 0 (k.A.)       | 254 (> 99,8031 %)  |



Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30730     | 30730              | 0,00                      | 507,33                          |
| 30905     | 30905              | 0,00                      | 503,18                          |
| 30906     | 30906              | 0,00                      | 501,03                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wasserhaltige Salben</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30555-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wasserhaltige Salben; Dermatest Basis Salbe; Excipial® Lipocreame; Fabitop® Basis Creme

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|---------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Fontapharm    | Fabitop® Basis C... | GRWW1  | 30555     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Lipocr... | I011   | 30726     | 40       | entfällt   |
| P&M Cosmetics | Dermatest Basis ... | 120911 | 30737     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm    | Fabitop® Basis C... | GRWW1  | 30835     | 40       | entfällt   |
| Fontapharm    | Fabitop® Basis C... | 6RWW2  | 31082     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Lipocr... | N017   | 31088     | 40       | entfällt   |
| Spirig Pharma | Excipial® Lipocr... | N017   | 31276     | 40       | entfällt   |
| P&M Cosmetics | Dermatest Basis ... | 231115 | 31288     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6179 Spektren aus insgesamt 133 Chargen von 88 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 60 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*.

| Lieferant     | Substanz            | Charge | Spektren |
|---------------|---------------------|--------|----------|
| Spirig Pharma | Excipial® Lipocrema | R011   | 60       |

- 1601 Spektren aus insgesamt 33 Chargen von 29 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben*.

| Lieferant           | Substanz              | Charge | Spektren |
|---------------------|-----------------------|--------|----------|
| P&M Cosmetics/Anzag | DermaTest Basis Salbe | 122631 | 1        |

- 248 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 199 Chargen von 49 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Wasserhaltige Salben* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv   | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0081 %) | 320 (> 99,8438 %) | 0 (< 0,1563 %) | 6179 (> 99,9919 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0312 %) | 60 (> 99,1667 %)  | 0 (< 0,8333 %) | 1601 (> 99,9688 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,2016 %) | 7 (k.A.)          | 6 (k.A.)       | 248 (> 99,7984 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30555     | 30555              | 0,00                      | 19,44                           |
| 30726     | 30726              | 0,00                      | 81,07                           |
| 30737     | 30737              | 0,00                      | 79,14                           |
| 30835     | 30835              | 0,00                      | 17,21                           |
| 31082     | 31082              | 0,00                      | 19,87                           |
| 31088     | 31088              | 0,00                      | 47,48                           |
| 31276     | 31276              | 0,00                      | 51,65                           |
| 31288     | 31288              | 0,00                      | 76,08                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Weihrauchöl</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30843-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Weihrauchöl; Oleum Boswellia serrata; Oleum Olibanum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant          | Substanz    | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------------|-------------|---------|-----------|----------|------------|
| Apotheker S.B. . . | Weihrauchöl | 3.26550 | 30843     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Weihrauchöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weihrauchöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Weihrauchöl*.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Weihrauchöl | 549702-112299 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Weihrauchöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 0 (k.A.)         | 1 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30843     | 30843              | 0,00                      | 113,87                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Weißtannenöl</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 31032-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Weißtannenöl; Oleum Abies alba; Weisstanne Öl

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz     | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Weißtannenöl | 120830-111781 | 31032     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Weißtannenöl | 211-114751    | 31255     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißtannenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weißtannenöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weißtannenöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Weißtannenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 31032     | 31032              | 0,00                      | 74,26                           |
| 31255     | 31255              | 0,00                      | 70,99                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wintergreenöl</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30455-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wintergreenöl; Gaultheria procumbens oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Wintergreenöl | 423129090971 | 30455     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl*.

| Lieferant | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------|---------------|--------------|----------|
| Caelo     | Wintergreenöl | 13099202     | 1        |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 97540        | 1        |
| Caelo     | Wintergreenöl | 10318703     | 1        |
| Caelo     | Wintergreenöl | 10318714     | 1        |
| Caelo     | Wintergreenöl | 13099205     | 1        |
| Taoasis   | Wintergreenöl | 423121-90971 | 1        |

- 255 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 205 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Wintergreenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1961 %) | 3 (k.A.)         | 3 (k.A.)       | 255 (> 99,8039 %)  |



Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

#### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30455     | 30455              | 0,00                      | 505,82                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wofacutan Waschlotion</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30972-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wofacutan Waschlotion

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant    | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Kesla Pharma | Wofacutan Waschl. . . | 974.12 | 30972     | 40       | entfällt   |
| Kesla Pharma | Wofacutan Waschl. . . | 389.13 | 31065     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wofacutan Waschlotion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 137 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wofacutan Waschlotion*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wofacutan Waschlotion*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ C](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Wofacutan Waschlotion* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30972     | 30972              | 0,00                      | 23,06                           |
| 31065     | 31065              | 0,00                      | 24,70                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ysopöl</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)                        |
| Berichtsdatum                      | 02.02.2015                                                      |
| Berichtsnummer                     | 30537-2015-02-02                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ysopöl; Hyssopus officinalis oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Ysopöl   | zu erfassen | 30537     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ysopöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 139 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ysopöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ysopöl*.

| Lieferant | Substanz | Charge       | Spektren |
|-----------|----------|--------------|----------|
| Taoasis   | Ysopöl   | 31095-105392 | 1        |

- 260 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 210 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Ysopöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1923 %) | 1 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 260 (> 99,8077 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30537     | 30537              | 0,00                      | 47,32                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zedernöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30654-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Zedernöl; Oleum Cedrus deodara

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge              | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|---------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Zedernöl | zu erfassen         | 30654     | 40       | entfällt   |
| Taoasis   | Zedernöl | 26473-83914BAG90451 | 30750     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6419 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zedernöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zedernöl*.

| Lieferant      | Substanz | Charge  | Spektren |
|----------------|----------|---------|----------|
| Taoasis GmbH   | Zedernöl | 32812   | 1        |
| Taoasis/Phönix | Zedernöl | 3292687 | 1        |

- 259 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

#### Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Zedernöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0078 %) | 80 (> 99,3750 %) | 0 (< 0,6250 %) | 6419 (> 99,9922 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 1 (k.A.)         | 1 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30654     | 30654              | 0,00                      | 60,58                           |
| 30750     | 30750              | 0,00                      | 38,18                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zimtrindeöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30957-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Zimtrindeöl; Cinnamomum ceylanicum oleum; Oleum Cinnamomum ceylanicum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz    | Charge                | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|-----------------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Zimtrindeöl | 121108-109782BAG90451 | 30957     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl*.
- 261 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 211 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Zimtrindeöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1916 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 261 (> 99,8084 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 30957     | 30957                  | 0,00                         | 481,53                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.96-2015-01-28

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zypressenöl**  
Substanzklasse Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)  
Berichtsdatum 02.02.2015  
Berichtsnummer 30457-2015-02-02  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Zypressenöl; Cupressus sempervirens oleum

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 7. Ausgabe, Grundwerk 2011* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 7.0 Monographie 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Taoasis   | Zypressenöl | 457749-105281 | 30457     | 40       | entfällt   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 8421 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 6459 Spektren aus insgesamt 138 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Ausführung der Messung durch die *HiperScan GmbH*.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.
- 1661 Spektren aus insgesamt 34 Chargen von 30 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl*.

| Lieferant | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------|---------------|----------|
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-107790 | 1        |
| Taoasis   | Zypressenöl | 487749-108547 | 1        |

- 259 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 209 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Zypressenöl* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv  | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ    |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|
| <b>Typ A</b> | 0 (< 0,0077 %) | 40 (> 98,7500 %) | 0 (< 1,2500 %) | 6459 (> 99,9923 %) |
| <b>Typ B</b> | 0 (< 0,0301 %) | 0 (k.A.)         | 0 (k.A.)       | 1661 (> 99,9699 %) |
| <b>Typ C</b> | 0 (< 0,1931 %) | 1 (k.A.)         | 1 (k.A.)       | 259 (> 99,8069 %)  |

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter in Prozent an. Ist die Häufigkeit Null oder gleich der Anzahl der Versuche, wird stattdessen die Größenordnung der statistischen Sicherheit ausgewiesen (Angabe mit Vergleichszeichen). Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird kein Prozentwert angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 30457     | 30457              | 0,00                      | 60,48                           |

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



## *Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)*

Entfällt.





## *Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)*

Entfällt.



## *Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)*

Entfällt.



## Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

*„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [14].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

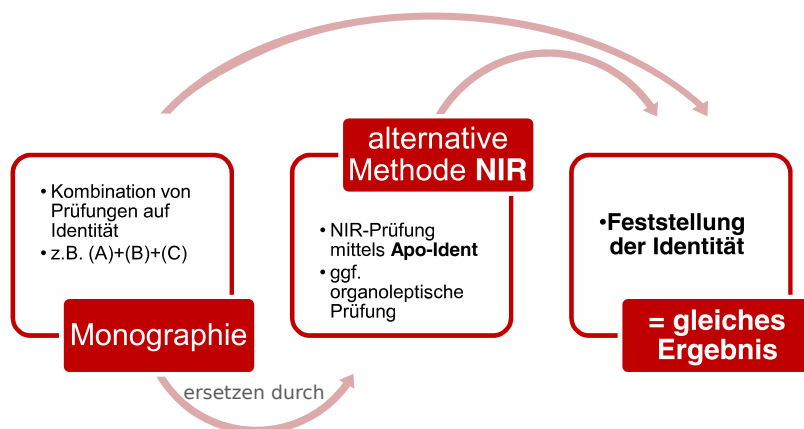


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

## ***Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch***

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

## Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2011*. 7. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-5416-7)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [7] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [8] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [9] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [10] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [11] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [12] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [13] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [14] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010





## Index

- Abitima® clinic Gesichtscrème, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Abitima® clinic Körpercrème, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Alfason Basis Cresa®, 17
- Alfason® Repair, 21
- Allergika Dermifant® Kindercrème, *siehe* [Dermifant® Kindercrème](#)
- Allergika Dermifant® Kinderlotion, *siehe* [Dermifant® Kinderlotion](#)
- Allergika Lipolotio urea 5% F Körperlotion, *siehe* [Lipolotio urea 5% F Körperlotion](#)
- Angelica archangelica oleum, *siehe* [Angelikawurzelöl](#)
- Angelikawurzelöl, 25
- Anisöl Bio, 29
- Asche Basis / Neribas® Salbe, 33
- Asche Basis® Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Asche Basis® Fettsalbe, 37
- Asche Basis® Lotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Asche Basis® Salbe, *siehe* [Asche Basis / Neribas® Salbe](#)
- Beifußöl, 41
- Benzoe Siamöl 20%, 45
- Bepanthen® Lösung, 49
- Bepanthen® Wund- und Heilsalbe, 53
- Bergamottöl, 57
- Cajeput, 61
- Cinnamomum ceylanicum oleum, *siehe* [Zimtrindeöl](#)
- Citrus aurantium var. amara oleum, *siehe* [Neroliöl](#)
- Citrus paradisi oleum, *siehe* [Grapefruitöl Bio](#)
- Citrus sinensis oleum, *siehe* [Orangenöl](#)
- Cupressus sempervirens oleum, *siehe* [Zypressenöl](#)
- Cymbopogonis aetheroleum, *siehe* [Lemongrasöl](#)
- Dermatest Basis Salbe, *siehe* [Wasserhaltige Salben](#)
- Dermatop Basiscreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Dermatop® Basissalbe, 65
- Dermifant® Kindercrème, 69
- Dermifant® Kinderlotion, 73
- Dimeticoni-Salbe 10% SR, 77
- DMS®-Basiscreme Classic, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- DMS®-Basiscreme High Classic Plus, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Eucalypti aetheroleum, *siehe* [Eucalyptusöl](#)
- Eucalyptusöl, 81
- Excipial® Hydrocreme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Excipial® Lipocreme, *siehe* [Wasserhaltige Salben](#)
- Excipial® Mandelölsalbe, 85
- Excipial® U Hydrolotio, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Excipial® U Lipolotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Excipial® U10 Lipolotio, *siehe* [Hydrophile Salben](#)
- Fabitol® Basis Creme, *siehe* [Wasserhaltige Salben](#)
- Fenchelöl, 89
- Fenistil® Gel, 93
- Fichtennadelöl, 97
- Foeniculum vulgare var. dulce oleum, *siehe* [Fenchelöl](#)
- Gaultheria procumbens oleum, *siehe* [Wintergreenöl](#)
- Grapefruitöl Bio, 101
- Helichrysum italicum oleum, *siehe* [Immortelleöl](#)
- Hydrophile Salben, 105
- Hyssopus officinalis oleum, *siehe* [Ysopöl](#)
- Immortelleöl, 111
- Ingweröl, 115
- Japanisches Heilöl, *siehe* [Pfefferminzöl](#)
- Kamillenöl, marokkanisch, *siehe* [Marokkanisches Kamillenöl](#)
- Kamillenöl, röm., 119
- Kerasal® Basissalbe, 123
- Kreuzkümmelöl, 127
- La Roche-Posay Cold Cream Naturel, 131
- La Roche-Posay Toleriane, 135
- Lemongrasöl, 139
- Liniment-Salben, 143
- Linola® Ö/W-Creme, *siehe* [Liniment-Salben](#)
- Linola® Fett Creme, *siehe* [Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N](#)
- Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N, 147
- Linola® H Fett N, *siehe* [Linola® Fett Creme / Linola® H Fett N](#)
- Linola® Sept, *siehe* [Liniment-Salben](#)

Linola® Sonnenschutz LSF 50 Lotion, [151](#)  
Lipoderm® Lotion, *siehe* [Hydrophile Salben](#)  
Lipoid S 100, [155](#)  
Lipolotio urea 5% F Körperlotion, [159](#)  
Lygal® Kopfsalbe N 3%, [163](#)  
Lygal® Salbengrundlage, [167](#)  
  
Majoranöl, [171](#)  
Marokkanisches Kamillenöl, [175](#)  
Melaleuca alternifolia oleum, *siehe* [Teebaumöl](#)  
Mentha spicata oleum, *siehe* [Spearmentöl](#)  
Menthae piperitae aetheroleum, *siehe* [Pfefferminzöl](#)  
Muskatellersalbeiöl, [179](#)  
Myrrhenöl, [183](#)  
  
Neribas® Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)  
Neribas® Salbe, *siehe* [Asche Basis](#) / [Neribas® Salbe](#)  
Neroliöl, [187](#)  
Neuroderm® Pflege Lotio, *siehe* [Neuroderm® Pflege Lotio / Creme](#)  
Neuroderm® Pflege Lotio / Creme, [191](#)  
Neuroderm® Pflegecreme, *siehe* [Neuroderm® Pflege Lotio / Creme](#)  
Neuroderm® Pflegecreme Lipo, [195](#)  
Neuroderm® Pflegecreme Lipo, *siehe* [Neuroderm® Pflegecreme Lipo](#)  
  
Oleum Angelicae (e Radice), *siehe* [Angelikawurzelöl](#)  
Oleum Abies alba, *siehe* [Weißtannenöl](#)  
Oleum Anthemis nobilis oil, *siehe* [Kamillenöl, röm.](#)  
Oleum Artemisia vulgaris, *siehe* [Beifußöl](#)  
Oleum Bergamottae, *siehe* [Bergamottöl](#)  
Oleum Boswellia serrata, *siehe* [Weihrauchöl](#)  
Oleum Cedrus deodara, *siehe* [Zedernöl](#)  
Oleum Cinnamomum ceylanicum, *siehe* [Zimtrindeöl](#)  
Oleum Citrus sinensis, *siehe* [Orangenöl](#)  
Oleum Cuminum cyminum, *siehe* [Kreuzkümmelöl](#)  
Oleum Eucalypti, *siehe* [Eucalyptusöl](#)  
Oleum Melaleuca alternifolia, *siehe* [Teebaumöl](#)  
Oleum Menthae piperitae dopp. rectific., *siehe* [Pfefferminzöl](#)  
Oleum Myrrha, *siehe* [Myrrhenöl](#)  
Oleum Olibanum, *siehe* [Weihrauchöl](#)  
Oleum ormenis multicaulis, *siehe* [Marokkanisches Kamillenöl](#)  
Oleum Palmarosa Bio, *siehe* [Palmarosaöl Bio](#)  
Oleum Pini sibiricum, *siehe* [Fichtennadelöl](#)  
Oleum Salviae sclarea, *siehe* [Muskatellersalbeiöl](#)

Oleum Styrax tonkinensis, *siehe* [Benzoe Siamöl 20%](#)  
Oleum Zingiber officinalis, *siehe* [Ingweröl](#)  
Optiderm® Lotion, [199](#)  
Orangenöl, [203](#)  
Origanum majorana oleum, *siehe* [Majoranöl](#)  
Ormenis multicaulis oleum, *siehe* [Marokkanisches Kamillenöl](#)  
  
Palmarosaöl Bio, [207](#)  
Panthenol-Salbe Lichtenstein, [211](#)  
Pelargonium graveolens oleum, *siehe* [Rosen-Geranie-Öl Bio](#)  
Pfefferminzöl, [215](#)  
Physiogel® Hypoallergen Creme, *siehe* [Hydrophile Salben](#)  
Piceae aetheroleum, *siehe* [Fichtennadelöl](#)  
  
Ravensara, [219](#)  
Rosen-Geranie-Öl Bio, [223](#)  
  
Salbeiöl, [227](#)  
Salvia officinalis oleum, *siehe* [Salbeiöl](#)  
Solutio Cordes / Thrombocid Gel, [231](#)  
Solutio Cordes®, *siehe* [Solutio Cordes / Thrombocid Gel](#)  
Spearmentöl, [235](#)  
Stomahésive® Adhäsivpaste, [239](#)  
  
Teebaumöl, [243](#)  
Thrombocid® Gel, *siehe* [Solutio Cordes / Thrombocid Gel](#)  
Thrombocid® Salbe, *siehe* [Hydrophile Salben](#)  
Thymianöl, rot, [247](#)  
Thymus vulgaris Thymol oleum, *siehe* [Thymianöl, rot](#)  
Tolu Res. 50% Öl, [251](#)  
  
Unguentum Dimeticoni 10% SR, *siehe* [Dimeticoni-Salbe 10% SR](#)  
  
Warzensalbe InfectoPharm® (NRF 11.31), [255](#)  
Wasserhaltige Salben, [259](#)  
Weißtannenöl, [267](#)  
Weihrauchöl, [263](#)  
Weisstanne Öl, *siehe* [Weißtannenöl](#)  
Wintergreenöl, [271](#)  
Wofacutan Waschlotion, [275](#)  
  
Ysopöl, [279](#)  
  
Zedernöl, [283](#)  
Zimtrindeöl, [287](#)  
Zingiber officinalis oleum, *siehe* [Ingweröl](#)  
Zypressenöl, [291](#)