

Validierungsdokumentation

Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

23. März 2015

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	11
Kontext dieses Dokuments	11
Gültigkeitsbereich dieses Dokuments	12
Validierungskonzept	12
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	13
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	15
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	16
Fazit	16
Begriffserklärung	17
Zusammenfassung	21
Validierproben	21
Ergebnis der Validierung	22
Validierungsberichte	23
Acetylcystein	23
Acetylsalicylsäure	27
Aescin	31
Alfatradiol	35
Allantoin	39
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	43
Ambroxolhydrochlorid	47
Amphotericin B	51
Arginin	55
Argininhydrochlorid	59
Ascorbinsäure	63
Atropinsulfat	67
Bacitracin	71
Beclometasondipropionat, wasserfreies	75
Benzocain	79
Benzoessäure	83
Benzydaminhydrochlorid	87
Betainhydrochlorid	91
Betain-Monohydrat	95
Betamethason, mikronisiert	99
Betamethasondipropionat, mikronisiert	103
Betamethasonvalerat	107
Bifonazol	113
Biotin	117
Bismutgallat, basisches	121
Borsäure	125
Bromelain	129
Bromthymolblau	133
Budesonid, mikronisiert	137
Butylhydroxytoluol	141
Butylscopolaminiumbromid	145
Calciumascorbat	149
Calciumaspartat	153
Calciumcitrat-Tetrahydrat	157
Calciumcolaminphosphat	161
Calciumgluconat	165
Calciumglycerophosphat	169
Calciumlactat-Pentahydrat	173
Calciumorotat-Dihydrat	177
Calciumpantothenat	181

Capsaicin, natürlich	185
Captopril	189
Carbachol	193
Carbomer 35000 / 50000	197
Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)	201
Cellulose, mikrokristallin	205
Cetylstearylalkohole	209
Chinidinsulfatdihydrat	213
Chininhydrochlorid	217
Chininsulfat Dihydrat	221
Chinolingelb E104	225
Chinolinolsulfate	229
Chloralhydrat	233
Chloramphenicol	237
Chlorhexidindiacetat	241
Chlorhexidindihydrochlorid	245
Chlorobutanol-Hemihydrat	249
Chlorocresol	253
Chlortetracyclinhydrochlorid	257
Cholesterol	261
Cholinhydrogentartrat	265
Ciclopirox-Olamin	269
Ciclosporin	273
Cinchocainhydrochlorid	277
Cinnarizin	281
Ciprofloxacinhydrochlorid	285
Citronensäure, wasserfreie	289
Citronensäure-Monohydrat	295
Citrullin	299
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	303
Clindamycinhydrochlorid	307
Clioquinol	311
Clobetasolpropionat	315
Clonidinhydrochlorid	319
Clotrimazol	323
Coffein	329
Coffeincitrat	333
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	337
Colistinsulfat ex Alpharma	341
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz	345
Cyanocobalamin	349
Cyproteronacetat	353
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	357
Cystin	361
D-(+)-Mannose	365
Dequaliniumchlorid	369
Desoxycholsäure	373
Desoxycholsäure Natriumsalz (>= 98% für die Biochemie)	377
Dexamethason	381
Dexamethasonacetat	385
D-Galactose	389
Diclofenac-Natrium	393
Diltiazemhydrochlorid	397
Dimercaptobernsteinsäure	401
Diphenhydraminhydrochlorid	405
Diphenylcyclopropenon	409
Doxycyclinhyclat	413

Doxylaminhydrogensuccinat	417
D-Ribose	421
Drofeninhydrochlorid	425
Econazolnitrat	429
Eosin gelblich	433
Ephedrinhydrochlorid	437
Epinephrinhydrogentartrat	441
Erythromycin	445
Estradiolbenzoat	451
Estradiol-Hemihydrat	455
Estradiolvalerat	459
Estriol	463
Ethacridinlactat-Monohydrat	467
Ethinylestradiol	471
Ethylhydrogenfumarat	475
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	479
Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	483
Fampridin	487
Finasterid (Form III)	491
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	495
Folsäure	499
Fructose	503
Fuchsin	507
Furosemid	511
Fusidinsäure	515
Gelatine, weiß	519
Gentamicinsulfat	523
Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)	527
Glucose, wasserfrei	531
Glucose-Monohydrat	535
Glutaminsäure	539
Glycin	543
Gramicidin	547
Griseofulvin	551
Guaifenesin	555
Harnstoff	559
Hartfett (601)	563
Hefen	567
Heparin-Natrium (mind. 180I.E./mg)	571
Histaminidihydrochlorid	575
Hyaluronsäure-Natrium-Salz	579
Hydrochinon	583
Hydrochlorothiazid	587
Hydrocortison	591
Hydrocortisonacetat	595
Hydrocortisonbutyrat	599
Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)	603
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	607
Ibuprofen	611
Indigocarmin I	615
Indometacin	619
Inositol	623
Iodoform	627
Ipratropiumbromid	631
Isosorbiddinitrat 40%	635
Kaliumacetat	639
Kaliumcitrat	643

Kaliumhydrogentartrat	647
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	651
Kaliumorotat-Dihydrat	655
Kaliumsorbit	659
Kaliumtartrat-Hemihydrat	663
Kampfer	667
Ketaminhydrochlorid	671
Ketoconazol	675
Kolophonium	679
Kreatin	683
Kupferorotat-Dihydrat	687
Lactose-Monohydrat	691
Levocarnitin	697
L-Glutathione	701
Lidocain	705
Lidocainhydrochlorid	709
L-Isoleucin	713
Lithiumorotat-Monohydrat	717
L-Leucin	721
L-Phenylalanin	725
L-Prolin	729
L-Threonin	733
Lysinhydrochlorid	737
Macrogol 1500	741
Macrogol 4000	745
Macrogol 6000 Pulver, fein	749
Magnesium(hydrogen)citrat	753
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	757
Magnesiumorotat-Dihydrat	761
Magnesiumstearat	765
Maltodextrin	769
Mannit	773
Melatonin	777
Menthol	781
Mepivacainhydrochlorid	785
Methacholiniumchlorid	789
Methionin	793
Methoxsalen	797
Methyl-4-hydroxybenzoat	801
Methylcellulosen	805
Methylcobalamin	809
Methylprednisolon	813
Methylrosanilinumchlorid	817
Metronidazol	821
Mg-Ca-K-colaminphosphat	827
Miconazolnitrat	831
Minoxidil	835
Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90	839
Mometasonfuroat, mikronisiert	843
Monostearate	847
Mupirocin-Calcium	851
Naloxonhydrochlorid Dihydrat	855
Naphazolinhydrochlorid	859
Naphazolinnitrat	863
Natriumacetat-Trihydrat	867
Natriumalginat	871
Natriumascorbat	875

Natriumbenzoat	879
Natriumcitrat	883
Natriumcyclamat	887
Natriumedetat	891
Natriummolybdat-Dihydrat	895
Natriumsalicylat, gepulvert	899
Natriumtetraborat	903
Neomycinsulfat	907
Neostigminbromid	911
Nichtionische emulgierende Alkohole	915
Nicotinamid	919
Nicotinsäure	923
Nitrofurantoin	927
Norethisteronacetat	931
Octenidindihydrochlorid	935
Ofloxacin	939
Omeprazol	943
Ornithinaspartat	947
Ornithinhydrochlorid	951
Oxalsäure	955
Oxybuprocainhydrochlorid	959
Oxybutyninhydrochlorid	963
Oxytetracyclinhydrochlorid	967
Palmitoylascorbinsäure	971
Pankreas-Pulver	975
Papain	979
Papaverinhydrochlorid	983
Paracetamol	987
Patentblau V, E131	991
Pheniraminmaleat	995
Phenylbutazon	999
Phenylephrinhydrochlorid	1003
Phenytoin	1007
Pilocarpinhydrochlorid	1011
Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)	1015
Poloxamer 407	1019
Polymyxin-B-sulfat	1023
Povidon 25, löslich	1027
Povidon-Iod	1031
Prasteron	1035
Prednicarbat, mikronisiert	1039
Prednisolon Hydrogensuccinat	1043
Prednisolon, mikronisiert	1047
Prednisolonacetat	1051
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	1055
Prednison	1059
Pregnenolon	1063
Prilocainhydrochlorid	1067
Procainhydrochlorid	1071
Progesteron, mikronisiert	1075
Promethazinhydrochlorid	1079
Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	1083
Propranololhydrochlorid	1087
Propyl-4-hydroxybenzoat	1091
Propyphenazon, gepulvert	1095
Pyridoxal-5-Phosphat	1099
Pyridoxinhydrochlorid	1103

Quercetin	1107
Resorcin	1111
Riboflavin	1115
Riboflavinphosphat-Natrium	1119
Rutosid-Trihydrat	1123
Saccharin-Natrium	1127
Saccharose	1131
Salbutamolsulfat	1135
Salicylsäure	1139
Sildenafil Citrat	1143
Sojalecithin (Instantform)	1147
Sorbinsäure	1151
Sorbitol	1155
Spironolacton	1159
Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi	1163
Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)	1167
Stearinsäure 50	1171
Sulfacetamid	1175
Sulfadiazin	1179
Sulfanilamide	1183
Sulfoguaiacol-Hydrat	1187
Tannin	1191
Taurin	1195
Testosteron	1199
Testosteronpropionat	1203
Tetracain Base	1207
Tetracainhydrochlorid	1211
Tetracyclinhydrochlorid	1215
Theobromine, 99%	1219
Theophyllin	1223
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	1227
Thiaminchloridhydrochlorid	1231
Thiomersal	1235
Thymol	1239
Tobramycinsulfat	1243
Tosylchloramid-Natrium	1247
Tragant, gepulvert	1251
Tranexamsäure	1255
Tretinoin, mikronisiert	1259
Triamcinolon, mikronisiert	1263
Triamcinolonacetonid	1267
Triclosan	1273
Trometamol	1279
Tropicamid	1283
Tryptophan	1287
Tyrosin	1291
Tyrothricin	1295
Ubidecarenon	1299
Uridin	1303
Valin	1307
Vanillin	1311
Wachse / Fette	1315
Wasserfreies Magnesiumcitrat	1323
Weinsäure	1327
Wollwachsalkohole (pestizidarm)	1331
Xylitol	1335
Xylometazolinhydrochlorid	1339

Xylose	1343
Zinkacetat-Dihydrat	1347
Zinkgluconat	1351
(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	1355
3,4-Diaminopyridin	1359
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	1363
5-Fluorouracil	1367
Anhang	1371
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	1371
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	1373
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	1383
Anforderungen an die Validierung	1399
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	1400
Literatur	1401
Index	1403

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 Fest*.

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

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

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

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

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

Gültigkeitsbereich dieses Dokuments

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

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

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

Die 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* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren, 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 Probenpektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).
3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [8].
4. Der zweite datentechnische Schritt heißt *Validierung*. Dabei wird das erstellte [chemometrische Modell](#) anhand der Spektren der *Validierproben* evaluiert. Als Validierungsparameter für die Identifikation gibt das *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] die [Spezifität](#) und [Robustheit](#) vor.

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, OTC, ..., siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
- 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 [9, 8]. (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 Fest* enthalten sind in den jeweiligen Validierungsberichten; ansonsten in den Anhängen *A*, *B* und *C*.

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

Die Substanzklasse **HCK** enthält die HCK-Mikronährstoffe des Schweizer Unternehmens *Hepart AG*. Die *HiperScan GmbH* erhält die Referenzproben direkt vom Hersteller. Zu jeder Referenzprobe erhält die *HiperScan GmbH* auch Herstellerzertifikate und bewahrt diese auf. Eine erneute Überprüfung der Identität der Referenzprobe führt die *HiperScan GmbH* nicht durch. Die Identität der Referenzproben wird also durch die *Hepart AG* belegt. Die Spektren aller 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 [9, 8], 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 [9, 8], 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 [9, 8]. 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 [10, 11].

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

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

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

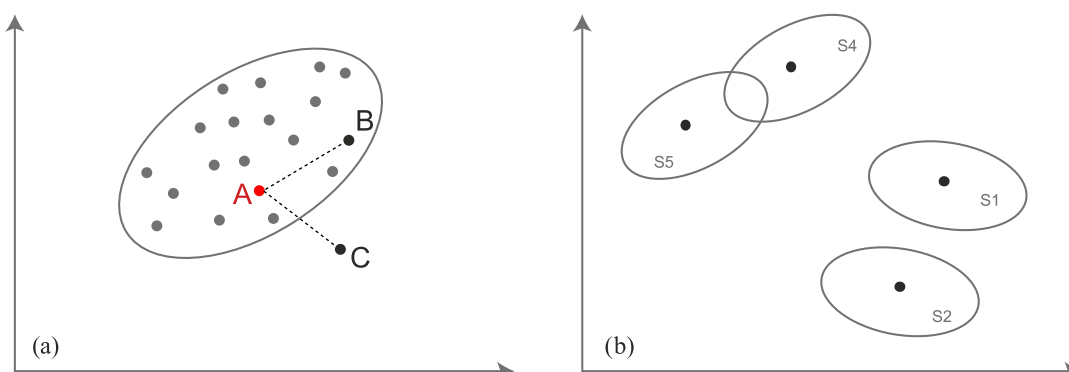


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S4 und S5 ist kleiner als zwischen S1 und S2. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 [14]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 83 456 Spektren von 6844 verschiedenen Chargen von insgesamt 494 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	348	874	38 081
BtM - Arzneistoffe Fest	17	56	2265

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 40 346 Spektren von 930 Chargen von 365 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	231	433	13 973
BtM - Arzneistoffe Fest	17	57	532
Drogen	129	354	15 963

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 30 468 Spektren von 844 Chargen von 377 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	258	4789	10 961
BtM - Arzneistoffe Fest	10	52	89
Drogen	77	801	1592

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 12 642 Spektren von 5642 Chargen von 345 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,000 01 %)	38 038 (99,887 08 %)	43 (0,112 92 %)	13 356 791 (> 99,999 99 %)
Typ B	0 (< 0,000 01 %)	11 776 (84,276 82 %)	2197 (15,723 18 %)	12 095 170 (> 99,999 99 %)
Typ C	0 (< 0,000 01 %)	9883 (90,165 13 %)	1078 (9,834 87 %)	4 634 362 (> 99,999 99 %)

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 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylcystein**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20040-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Acetylcystein; Acetylcysteinum; NAC; N-Acetyl-L-Cystein

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 *Acetylcystein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Acetylcystein	08G23-N06	20040	30	I 2009 000 347
Caelo	Acetylcystein	8309805	20176	40	20090109
Caelo	Acetylcystein	12299020	21315	40	20121026
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	40	20121116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 196 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Acetylcystein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylcystein	12299002	1
Caelo	Acetylcystein	10230708	1
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1
Caelo	Acetylcystein	10230713	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Acetylcystein* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	150 (> 99,6667 %)	0 (< 0,3333 %)	40 196 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20040	20040	0,00	105,98
20176	20040	23,25	108,99
21315	20040	8,95	107,37
21628	20040	14,85	106,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acetylsalicylsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20449-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylosalicylicum; Acidum acetylsalicylicum; ASS

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 *Acetylsalicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	20449	40	AR-12-FG-010255-01
Fagron	Acetylsalicylsäure	12D02-N01	20484	40	AR-14-FG-002829-01
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	20508	40	AR-14-FG-002828-01
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	21383	40	20131014
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	40	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	40	20140801

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 920 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257102	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	20
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 17 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	11239703	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	1212005-01	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	2
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	2
Phönix	Acetylsalicylsäure	12145402	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1

- 13 975 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6165 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Acetylsalicylsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	17 (k.A.)	0 (k.A.)	13 975 (> 99,9964 %)

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
20449	20449	0,00	44,06
20484	20484	0,00	42,45
20508	20508	0,00	50,71
21383	20484	8,66	46,15
21597	20484	13,42	47,17
21637	20484	12,03	45,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aescin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20377-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aescin; Aescinum

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 *Aescin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Aescin	1011033-02	20377	40	AR-12-FG-007427-01
Euro OTC	Aescin	1011033	20464	40	AR-13-FG-002538-01
Fagron	Aescin	12K22-N13	21237	40	20121127
Euro OTC	Aescin	1310020-01	21238	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Aescin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aescin	1011033-02	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Aescin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aescin	1310020-01	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Aescin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20377	20377	0,00	27,86
20464	20464	0,00	28,19
21237	21238	4,29	25,49
21238	21238	0,00	23,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfatradiol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20292-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatradiolum

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 *Alfatradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Alfatradiol	11061005	20292	40	20110406
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	20545	40	zu erfassen
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	80	20130812

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Alfatradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 57 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	3
Noweda	Alfatradiol	12D19-N03	2
Caelo	Alfatradiol	11161807	3
Caelo	Alfatradiol	11161805	5
Caelo	Alfatradiol	12164207	6
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3
Caelo	Alfatradiol	13130806	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	4
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
Phönix	Alfatradiol	APXPC0071A	3
Caelo	Alfatradiol	13130805	4
Caelo	Alfatradiol	12H29N05	1
Caelo	Alfatradiol	12164201	4
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	1
Caelo	Alfatradiol	11061001	1
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Caelo	Alfatradiol	10319909	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Caelo	Alfatradiol	11061004	1
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Caelo	Alfatradiol	13130808	1
Caelo	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	1
Audor Pharma	Alfatradiol	ap9374311a	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-2/10A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP9374-3/11A	1

- 13 935 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6146 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Alfatradiol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	53 (92,9825 %)	4 (7,0175 %)	13 935 (> 99,9964 %)

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
20292	20940	4,74	35,26
20545	20545	0,00	41,44
20940	20940	0,00	37,09
21476	20940	8,93	39,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allantoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20079-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

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 *Allantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Allantoin	91749379	20079	60	F 2009 000 959
Fagron	Allantoin	13I03-B05	21216	40	20130927
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	21625	40	20140718

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 206 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 82 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	12251505	8
Caelo	Allantoin	12251501	7
Noweda	Allantoin	13A21-N07	4
Noweda	Allantoin	12B09-N08	2
Noweda	Allantoin	11J11-N11	3
Fagron	Allantoin	13G16-N07	1
Fagron	Allantoin	K93403115	1
Caelo	Allantoin	12bo9-no8	1
Gehe	Allantoin	12251510	9
Caelo	Allantoin	81542358	3
Caelo	Allantoin	11247510	4
Caelo	Allantoin	12374403	6
Caelo	Allantoin	11247504	3
Sanacorp	Allantoin	12374409	8
Caelo	Allantoin	1225101	1
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	12374404	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	11247511	1
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Fagron	Allantoin	12C30-N04	1
Caelo	Allantoin	10318313	2
Caelo	Allantoin	10064008	1
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caelo	Allantoin	12251509	1
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	10318304	1
Anzag	Allantoin	10318315	1
Caelo	Allantoin	12374415	1
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1

- 13 910 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6144 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Allantoin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	140 (> 99,6429 %)	0 (< 0,3571 %)	40 206 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	81 (98,7805 %)	1 (1,2195 %)	13 910 (> 99,9964 %)

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
20079	20079	0,00	73,68
21216	20079	5,25	68,35
21625	20079	6,28	68,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20433-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat; alpha-Tocopheroli acetat pulvis; alpha-Tocopherolum aceticum siccatum; Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat

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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bulk Medicine...	alpha-Tocopherol...	2009060301	20433	40	AR-12-FG-010838-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1110021-02	20907	40	zu erfassen
Fagron	alpha-Tocopherol...	13H30-B02-287169	21609	40	zu erfassen
Euro OTC	alpha-Tocopherol...	1305032-01	21680	40	AR-15-FG-001194-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	13H30-B02-287169	20
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock...	1305032-01	20

- 36 434 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20433	20433	0,00	47,06
20907	20907	0,00	33,94
21609	21609	0,00	27,32
21680	21680	0,00	32,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ambroxolhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20742-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum; Ambroxolum hydrochloricum

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 *Ambroxolhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	11110008-01	20742	40	1401146
Fagron	Ambroxolhydrochl...	13I24-N02	21230	40	20131017
Euro OTC	Ambroxolhydrochl...	1311032-01	21244	40	20131219

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ambroxolhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ambroxolhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ambroxolhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20742	20742	0,00	66,46
21230	20742	8,20	63,08
21244	20742	6,79	66,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amphotericin B**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20933-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

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 *Amphotericin B* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-02	20933	40	1403224
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21338	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Amphotericin B*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Amphotericin B*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Amphotericin B* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20933	20933	0,00	30,73
21338	21338	0,00	27,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Arginin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20391-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum; L-Arginin

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 *Arginin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Arginin	L11070165	20391	40	Ar-12-FG-007764-01
Fagron	Arginin	13J28-B02	21226	40	20131114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Arginin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Arginin	10H11-N05	40
Fagron	Arginin	11H01-N05	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix 17.09.12	Arginin	1110017-01	1
Euro OTC	Arginin	L1102030-01	1
Phönix	Arginin	L1302006-01	1
Fargon	Arginin	121429	1
Fargon	Arginin	12C21-N04	2
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	1
Fargon	Arginin	13F14-N02	2

- 13 983 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Arginin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	0 (k.A.)	13 983 (> 99,9964 %)

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
20391	20391	0,00	41,42
21226	20391	10,25	40,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argininhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20657-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum; Argininum hydrochloricum

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 *Argininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Argininhydrochlo...	L1103042-01	20657	40	20110325
Euro OTC	Argininhydrochlo...	L1212009-01	20964	40	1402430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Argininhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-b03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B032x	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-B03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	2
Fagron	Argininhydrochlorid	12G25-N13	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Argininhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	8 (k.A.)	0 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20657	20964	23,50	51,61
20964	20964	0,00	50,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ascorbinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20394-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbicum; Acidum ascorbinicum; Vitamin C

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 *Ascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ascorbinsäure	9306404	20394	40	AR-12-FG-009254-01
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hebei welcome pharmaceu...	Ascorbinsäure	1107411106	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 14 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	1
REWE Food Ingredients	Ascorbinsäure	11572008237103	1
Premium Ingredients Int. . .	Ascorbinsäure	2012444403	1
AmsVital GmbH	Ascorbinsäure	L1220572	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1230216	2
Anzag/Gehe Balance	Ascorbinsäure	L1210232	1
Fagron	Ascorbinsäure	12/25-N04	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	1

- 13 978 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6163 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ascorbinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	13 (k.A.)	1 (k.A.)	13 978 (> 99,9964 %)

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
20394	20394	0,00	83,49
21229	21229	0,00	81,72
21317	21229	2,76	78,33

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Atropinsulfat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20653-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas; Atropinum sulfuricum

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 *Atropinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	11180602	20653	40	1405538
Caelo	Atropinsulfat	13173808	21088	40	1403483
Caelo	Atropinsulfat	13357405	21551	45	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 125 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 221 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Atropinsulfat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Atropinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Caelo	Atropinsulfat	12244206	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Atropinsulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	125 (> 99,6000 %)	0 (< 0,4000 %)	40 221 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20653	20653	0,00	29,36
21088	21088	0,00	31,05
21551	21551	0,00	30,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bacitracin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20851-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

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 *Bacitracin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	20851	40	1401189
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657	40	20140218
Roth	Bacitracin	194169081	21658	40	zu erfassen
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	09J30-N01	40
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	20
Roth	Bacitracin	194169081	20
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	11E23-N10	1
Fagron	Bacitracin	700193-0001	1
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bacitracin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	158 (98,7500 %)	2 (1,2500 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	1 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20851	20851	0,00	35,53
21657	21658	9,07	31,25
21658	21658	0,00	34,58
21686	21686	0,00	30,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Beclometasondipropionat, wasserfreies
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20293-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat, wasserfreies; Beclometasoni dipropionas anhydricus; Beclometasonum dipropionicum anhydricum; Beclomethason

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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Beclometasondipr...	11C01-N03	20293	40	zu erfassen
Fagron	Beclometasondipr...	13I05-N03	21046	40	1405099
Fagron	Beclometasondipr...	13E02B40293328	21554	40	20140508

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat, wasserfreies*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat, was...	12G04-N11	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat, was...	1203022-01	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Beclometasondipropionat, wasserfreies* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20293	21046	4,27	16,00
21046	21046	0,00	14,79
21554	21046	4,75	12,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20211-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Aethylum paraaminobenzoicum; Benzocainum

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 *Benzocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzocain	10K02-N01	20211	40	Ar-12-FG-002996-01
Caelo	Benzocain	12341904	20843	40	1411055
Fagron	Benzocain	12E04-N06	21083	40	20120607
Caelo	Benzocain	13213509	21563	80	20130726

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	10K02-N01	40
Caelo	Benzocain	13213509	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 35 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	13213509	1
Fagron	Benzocain	12E04-N06	5
Caelo	Benzocain	12341904	5
Caelo	Benzocain	13213502	3
Fagron	Benzocain	12H10-N06	3
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1
Caelo	Benzocain	12115008	2
Caelo	Benzocain	12341906	1
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
Caelo	Benzocain	12115007	2
Caelo	Benzocain	91062169	1
Caelo	Benzocain	10072603	1
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Caelo	Benzocain	11127508	2
Caelo	Benzocain	11305206	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40	1
Caelo	Benzocain	12115011	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	1012ben	1
Caelo	Benzocain	11127506	1

- 13 957 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6157 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Benzocain* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	32 (91,4286 %)	3 (8,5714 %)	13 957 (> 99,9964 %)

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
20211	20211	0,00	96,73
20843	20843	0,00	103,12
21083	20211	23,00	98,01
21563	20843	15,37	103,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoessäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20041-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzoessäure; Acidum benzoicum

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 *Benzoessäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzoessäure	09B25-N03	20041	40	I 2009 000 348
Caelo	Benzoessäure	13391310	21458	40	20131216

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 23 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzoessäure	09B25-N03	3
Caelo	Benzoessäure	13391310	20

- 36 451 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzoessäure	13074605	2
Caelo	Benzoessäure	10156104	1
Caelo	Benzoessäure	13074610	2
Caelo	Benzoessäure	90179109	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Benzoessäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	23 (> 97,8261 %)	0 (< 2,1739 %)	36 451 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20041	20041	0,00	58,44
21458	20041	7,89	57,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20624-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum; Benzydaminum hydrochloricum

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 *Benzydaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Benzydaminhydroc...	12D26-N14	20624	40	1402328

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Benzydaminhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Benzydaminhydrochlorid	13h19-n06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19_N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12j10-n03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Benzydaminhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	1 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20624	20624	0,00	22,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betainhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20483-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betainhydrochlorid; Betaini hydrochloridum; Betainum hydrochloricum

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 *Betainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betainhydrochlorid	12A03-N08	20483	40	20120104
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	20969	40	1402684

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Betainhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20483	20969	11,79	124,20
20969	20969	0,00	120,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betain-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20498-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum; Trimethylglycin

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 *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betain-Monohydrat	11117715	20498	40	20110518
Caelo	Betain-Monohydrat	12336602	20991	40	1403327

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Betain-Monohydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betain-Monohydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betain-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20498	20991	4,09	85,84
20991	20991	0,00	89,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethason, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20943-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethason, mikronisiert; Betamethasonum, micronisatum

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 *Betamethason, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethason, mi...	12D26-N08	20943	40	1402096
Fagron	Betamethason, mi...	13H08-N06	21579	40	1411037

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11B18-N14	30
Fagron	Betamethason, mikronisiert	13H08-N06	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethason, mikronisiert	120104/13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-X01-120301m1	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26N08	1
Gehe 07.10.13	Betamethason, mikronisiert	1201-No2	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betamethason, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	3 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20943	20943	0,00	10,65
21579	21579	0,00	14,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethasondipropionat, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20930-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas micronisatum; Betamethasonum dipropionicum micronisatum

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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20930	40	1401377
Fagron	Betamethasondipr...	13I17-N05	20952	40	20130926
Caelo	Betamethasondipr...	13372501	21250	40	zu erfassen
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21366	40	20130730
Caelo	Betamethasondipr...	13236803	21367	35	20130730

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 195 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 151 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 31 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik...	13372501	31

- 36 443 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Betamethasondipropionat, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	195 (> 99,7436 %)	0 (< 0,2564 %)	40 151 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	22 (70,9677 %)	9 (29,0323 %)	36 443 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20930	20930	0,00	17,36
20952	20930	3,70	18,97
21250	21250	0,00	14,44
21366	21250	8,26	17,80
21367	20930	7,88	17,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Betamethasonvalerat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20026-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasonvalerat; Betamethason-17-valerat; Betamethasoni valeras; Betamethasonum valerianicum

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 *Betamethasonvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale...	82806109	20026	40	I 2009 000 283
Fagron	Betamethasonvale...	12K07-N23	20887	40	20121119
Euro OTC	Betamethasonvale...	1208014-01	20920	40	20120928
Caelo	Betamethasonvale...	13091213	21215	40	20130506
Fagron	Betamethasonvale...	13K29-B32-288243	21566	40	20131210
Caelo	Betamethasonvale...	13225507	21588	40	20130821
Euro OTC	Betamethasonvale...	1406019-01	21645	40	20140725
Fagron	Betamethasonvale...	13K05-B08-292651	21674	40	20131127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 026 Spektren aus insgesamt 918 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 120 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	zu erfassen	40
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288243	20
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	20
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292651	20

- 36 354 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 311 Spektren von 113 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
FARGON	Betamethasonvalerat	12g09-n07	3
FARGON	Betamethasonvalerat	12b28-n01	1
FARGON	Betamethasonvalerat	12111-n01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110031	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091210	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12003404	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	12
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-02	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	2
Noweda	Betamethasonvalerat	12G09-N07	23
Noweda	Betamethasonvalerat	11K18-N09	5
Noweda	Betamethasonvalerat	12B28-N01	10
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	4
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	4
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Ginkgo-Apotheke	Betamethasonvalerat	12L11-N01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13D03-N07	30
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131906	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	8
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	4
Fagron	Betamethasonvalerat	NR1545M	1
Anzag 24.10.12	Betamethasonvalerat	12003405	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13091207	4
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	4
Phönix	Betamethasonvalerat	13091201	2
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	20
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
AHC 01.07.13 EK 48,05	Betamethasonvalerat	12K07-N23	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	4
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	8
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	1
Anzag	Betamethasonvalerat	11K18N09	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	6
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	2
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
GEHE	Betamethasonvalerat	12229813	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-03	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-02	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091206	3
Caelo	Betamethasonvalerat	120801401	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12003409	4
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131914	4
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11k18-n09	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3110025	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1203403	1
Großhandel	Betamethasonvalerat	12B028-N01	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caesar & Loretz GmbH 40...	Betamethasonvalerat	10296715	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091211	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1

- 13 681 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6088 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	320 (> 99,8438 %)	0 (< 0,1563 %)	40 026 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	284 (91,3183 %)	27 (8,6817 %)	13 681 (> 99,9963 %)

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
20026	20026	0,00	32,09
20887	20026	13,90	31,47
20920	20026	8,41	24,20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21215	20026	10,90	25,88
21566	20026	10,68	29,46
21588	20026	10,03	25,97
21645	20026	7,65	31,56
21674	20026	22,64	41,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bifonazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20810-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

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 *Bifonazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	20810	40	1312397
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	20820	40	20120807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bifonazol	11A13-N13	30
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	60

- 36 384 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	1
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bifonazol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	48 (53,3333 %)	42 (46,6667 %)	36 384 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	1 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20810	20810	0,00	32,10
20820	20810	9,68	32,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Biotin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20414-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Biotin; Biotinum

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 *Biotin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Biotin	10I17-N08	20414	40	AR-12-FG-008445-01
Fagron	Biotin	13K29-N02	21221	40	20131204
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632	40	20140404

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Biotin	1402028-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Biotin	13K29-N02	3
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
EuRho	Biotin	111039-01	1
Euro OTC	Biotin	1111039-02	1
Caelo	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	20110634	1
Euro OTC	Biotin	1111039-03	1

- 13 980 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Biotin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	12 (k.A.)	0 (k.A.)	13 980 (> 99,9964 %)

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
20414	20414	0,00	62,46
21221	20414	5,87	64,34
21632	20414	18,86	61,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bismutgallat, basisches**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20466-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas; Bismutum subgallicum

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 *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
zu erfassen	Bismutgallat, ba...	zu erfassen	20466	40	AR-13-FG-000081-01
Caelo	Bismutgallat, ba...	13179105	21252	40	1412254
Caelo	Bismutgallat, ba...	13179105	21553	80	20130701

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 38 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	18
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	20

- 36 436 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 48 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apomix/Noweda	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	8
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	2
Alliance	Bismutgallat, basisches	12172402	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	3
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172401	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	12e16-n03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1

- 13 944 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6151 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bismutgallat, basisches* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	155 (96,8750 %)	5 (3,1250 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	37 (97,3684 %)	1 (2,6316 %)	36 436 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	36 (75,0000 %)	12 (25,0000 %)	13 944 (> 99,9964 %)

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
20466	20466	0,00	161,41
21252	21252	0,00	159,31
21553	21252	6,57	159,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Borsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20182-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum; Borsäure Pulver; Orthoborsäure

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 *Borsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Borsäure	09L21-N08	20182	40	Ar-12-FG-002702-01
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Borsäure	09L21-N08	10

- 36 464 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Borsäure	12238901	1
Caelo	Borsäure	10227913	1
Caelo	Borsäure	1234	1
Caelo	Borsäure	9324036	1
Caelo	Borsäure	12260507	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Borsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	36 464 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20182	20182	0,00	71,58
21228	20182	10,57	70,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bromelain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20235-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bromelain; Bromelainum

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 *Bromelain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bromelain	11A10-N10	20235	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	21560	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	21664	40	20140701

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bromelain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bromelain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bromelain*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bromelain* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (33,3333 %)	40 (66,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20235	20235	0,00	18,68
21560	21560	0,00	17,09
21664	21560	6,94	17,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bromthymolblau**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20145-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bromthymolblau; Dibromthymolsulfonphthalein

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 *Bromthymolblau* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
zu erfassen	Bromthymolblau	zu erfassen	20145	40	zu erfassen
Sigma-Aldrich	Bromthymolblau	MKBQ5404V	21334	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bromthymolblau*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Bromthymolblau*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bromthymolblau*.
- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bromthymolblau* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20145	21334	29,41	62,55
21334	21334	0,00	72,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Budesonid, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20569-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Budesonid, mikronisiert; Budesonidum micronisatum

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 *Budesonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro...	11351706	20569	40	1312398
Caelo	Budesonid, mikro...	11351706	20800	30	zu erfassen
Caelo	Budesonid, mikro...	11351704	20808	30	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	10

- 36 464 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 15 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12J29-N05	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1

- 13 977 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6166 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Budesonid, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	36 464 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	13 (k.A.)	2 (k.A.)	13 977 (> 99,9964 %)

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
20569	20569	0,00	39,63
20800	20800	0,00	43,98
20808	20808	0,00	41,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Butylhydroxytoluol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20088-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; Butylhydroxytoluenum; Butylhydroxytoluolum

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 *Butylhydroxytoluol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Butylhydroxytoluol	92714409	20088	20	F 2009 000 960
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	21307	40	20131105
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	21355	40	20131105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Butylhydroxytoluol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131002	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 35 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	1
Anzag 24.10.12	Butylhydroxytoluol	12207004	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	1
Anzag 122.04.13 ek: 3,76EUR	Butylhydroxytoluol	12280206	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1

- 13 957 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6158 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Butylhydroxytoluol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	35 (> 98,5714 %)	0 (< 1,4286 %)	13 957 (> 99,9964 %)

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
20088	20088	0,00	63,86
21307	20088	22,16	52,17
21355	20088	20,70	52,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Butylscopolaminiumbromid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20766-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Butylscopolaminium bromatum; Hyoscini butylbromidum

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 *Butylscopolaminiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20766	40	1406057
Fagron	Butylscopolamini...	12K01-N07	20897	40	20121102
Fagron	Butylscopolamini...	13K22-N03	21049	30	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Butylscopolaminiumbromid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Butylscopolaminiumbromid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Butylscopolaminiumbromid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20766	20766	0,00	71,52
20897	21049	15,87	72,12
21049	21049	0,00	73,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumascorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20393-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbas; Calcium ascorbinicum

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 *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	10365208	20393	40	AR-12-FG-008408-01
Caelo	Calciumascorbat	13105624	21313	40	20130620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumascorbat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumascorbat	11159915	1
Caelo	Calciumascorbat	12097406	1
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumascorbat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20393	20393	0,00	29,77
21313	20393	6,62	33,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumaspartat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20408-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumaspartat; Calcium aspartat

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 *Calciumaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Denk	Calciumaspartat	N09814	20408	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Calciumaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumaspartat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumaspartat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumaspartat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20408	20408	0,00	71,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumcitrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20013-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcitrat-Tetrahydrat; Calcii citras tetrahydricus; Calcium citricum; Calciumcitrat-4-hydrat

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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumcitrat-Te...	90034189	20013	80	I 2009 000 304
Euro OTC	Calciumcitrat-Te...	1305018-01	21249	40	20130528
Caelo	Calciumcitrat-Te...	13391203	21486	40	20131205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 798 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	40

- 36 420 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 74 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	4
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1040896	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	3
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	2
Jungbunzlauer	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2012290954	1
Elementar	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11602007228939	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	1
GEHE	Calciumcitrat-Tetrahydrat	21022141/3	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	413031/2	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1111036-01	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1107012-02	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349315	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	111103601	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1

- 13918 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6136 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumcitrat-Tetrahydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	156 (97,5000 %)	4 (2,5000 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 420 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	68 (91,8919 %)	6 (8,1081 %)	13 918 (> 99,9964 %)

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
20013	20013	0,00	65,30
21249	20013	3,53	72,98
21486	20013	5,84	59,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumcolaminphosphat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **20536-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcolaminphosphat; Calcium Ethanolamine Phosphate; Calcium-EAP

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 *Calciumcolaminphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Calciumcolaminph...	260EXP1016	20536	40	20111028
k.A	Calciumcolaminph...	14384	21112	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcolaminphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumcolaminphosphat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumcolaminphosphat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumcolaminphosphat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20536	21112	11,67	35,94
21112	21112	0,00	34,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumgluconat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20871-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas; Calcium gluconicum

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 *Calciumgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumgluconat	12236502	20871	40	1401575
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	21283	40	zu erfassen
Caelo	Calciumgluconat	12335829	21312	40	20121121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumgluconat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumgluconat	1005044-01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 20 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
gehe	Calciumgluconat	1209006-01	5
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	2
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	2
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	2
Caelo	Calciumgluconat	11121607	1
Caelo	Calciumgluconat	1235813	1
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Fagron	Calciumgluconat	12/13-N04	1

- 13 972 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6163 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumgluconat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	30 (75,0000 %)	10 (25,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	16 (80,0000 %)	4 (20,0000 %)	13 972 (> 99,9964 %)

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
20871	20871	0,00	49,61
21283	21283	0,00	42,02
21312	20871	6,53	50,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumglycerophosphat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20352-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerophosphas; Calcium glycerinophosphoricum

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 *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph...	11160607	20352	40	AR-12-FG-007581-01
Caelo	Calciumglyceroph...	12012403	20507	40	AR-13-FG-002432-01
Caelo	Calciumglyceroph...	12012411	20605	40	20120131
Caelo	Calciumglyceroph...	12012417	20771	40	zu erfassen
Fagron	Calciumglyceroph...	13I17-N04	21234	40	20131016
Caelo	Calciumglyceroph...	13007912	21311	40	20130124

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 920 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012405	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012411	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	40

- 36 314 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumglycerophosphat	12/18-N06	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1

- 13982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumglycerophosphat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	36 314 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20352	20352	0,00	33,24
20507	20507	0,00	32,49
20605	20507	3,86	32,12
20771	20771	0,00	31,76
21234	20771	14,24	31,27
21311	20507	8,69	30,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumlactat-Pentahydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20516-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus; Calcium lacticum pentahydricum

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 *Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumlactat-Pe...	zu erfassen	20516	40	AR-13-FG-002444-01
Fagron	Calciumlactat-Pe...	12E10-N03	20745	40	20120704

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumlactat-Pentahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 12 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Stockmeier Food	Calciumlactat-Pentahydrat	2012331885	1
Krämer&Martin	Calciumlactat-Pentahydrat	11612009053019	1

- 13 980 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumlactat-Pentahydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	11 (k.A.)	1 (k.A.)	13 980 (> 99,9964 %)

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
20516	20516	0,00	40,86
20745	20516	11,53	44,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calciumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20418-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calciumorotat-Dihydrat; Calcii orotas; Calcium oroticum

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 *Calciumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Calciumorotat-Di...	1000139407	20418	40	AR-12-FG-008407-01
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1009035-01	20814	40	zu erfassen
Fagron	Calciumorotat-Di...	12L04-N07	20824	40	20121207
Fagron	Calciumorotat-Di...	13J23-N05	21227	40	20131111
Euro OTC	Calciumorotat-Di...	1401006-01	21245	40	1412540

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1203037-01	2
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumorotat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20418	20418	0,00	80,78
20814	20814	0,00	95,22
20824	20418	4,34	77,49
21227	21245	2,39	79,02
21245	21245	0,00	78,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Calciumpantothenat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20395-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii panthothenas; Calcium panthothenicum; Calcium-D-Panthothenat; Vitamin B5

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 *Calciumpantothenat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumpantothenat	11J20-N01	20395	40	Ar-12-FG-008444-01
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Calciumpantothenat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Calciumpantothenat	10I22-N05	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	3
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	1
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	2
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	1
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	2

- 13 973 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Calciumpanthothenat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	18 (k.A.)	1 (k.A.)	13 973 (> 99,9964 %)

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
20395	20395	0,00	23,63
21233	20395	5,20	24,84
21243	20395	4,55	23,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Capsaicin, natürlich
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20854-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Capsaicin, natürlich; Capsaicinoida; Capsaicinoide

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 *Capsaicin, natürlich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Capsaicin, natür...	13D12-N01	20854	40	1411392
Fagron	Capsaicin, natür...	13J07-N07	21340	40	zu erfassen
Euro OTC	Capsaicin, natür...	118066-04	21638	40	20140227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin, natürlich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Capsaicin, natürlich	118066-04	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Capsaicin, natürlich*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Capsaicin, natürlich* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	113 (94,1667 %)	7 (5,8333 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	18 (90,0000 %)	2 (10,0000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20854	20854	0,00	22,56
21340	21340	0,00	20,06
21638	21340	13,15	26,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Captopril**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20890-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

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 *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Captopril	12G25-N08	20890	40	20120814
Caelo	Captopril	12339610	21064	30	1403227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	10L09-N17	30

- 36 444 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 30 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Captopril	12339607	2
Fagron	Captopril	12J09-N09	1
Fagron	Captopril	12G25-N08	11
AHD, 24.09.2013	Captopril	12339608	1
Caelo	Captopril	12339619	1
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Caelo	Captopril	12339604	1
Caelo	Captopril	12339605	3
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Caelo	Captopril	12339610	1
Caelo	Captopril	12339606	1
Caelo	Captopril	12339611	2
Caelo	Captopril	14196906	1
Caelo	Captopril	14196903	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	1

- 13962 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6160 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Captopril* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	9 (30,0000 %)	21 (70,0000 %)	36 444 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	20 (66,6667 %)	10 (33,3333 %)	13 962 (> 99,9964 %)

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
20890	21064	7,07	29,13
21064	21064	0,00	28,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Carbachol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20687-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Carbachol; Carbacholinum chloratum; Carbacholum; Doryl®

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 *Carbachol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbachol	11150302	20687	40	1401147

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Carbachol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Carbachol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Carbachol*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Carbachol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20687	20687	0,00	52,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20548-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Carbomer 35000 / 50000; Carbopol® 974P / 980

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 *Carbomer 35000 / 50000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351507	20548	40	20120105
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351604	20550	40	20120106
Caelo	Carbomer 35000 /...	11351611	20561	40	20120106
Caelo	Carbomer 35000 /...	13135601	20978	40	1403767
Caelo	Carbomer 35000 /...	13186207	20979	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057902	21354	40	20140228
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1311027-02	21561	60	20131205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 046 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	100
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	20

- 36 354 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 67 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274908	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013613	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
GEHE	Carbomer 35000 / 50000	11351616	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	2
Euro/Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1

- 13 925 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6147 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Carbomer 35000 / 50000* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	300 (> 99,8333 %)	0 (< 0,1667 %)	40 046 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	62 (92,5373 %)	5 (7,4627 %)	13 925 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20548	20978	4,38	42,60
20550	20978	4,49	41,82
20561	20978	4,08	41,86
20978	20978	0,00	44,01

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20979	20979	0,00	45,17
21354	20978	8,46	36,70
21561	20978	7,21	40,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20866-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s); Carboxymethylcellulose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s); Carmellosum natricum (400/450/500/1600 mPa · s); Natrium Carboxymethylcellulosi (400/450/500/1600 mPa · s); Natriumcarboxymethylcellulose (400/450/500/1600 mPa · s)

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 *Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri...	12354404	20866	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natri...	13104807	20872	40	1401186
Fagron	Carmellose-Natri...	13D22-N02	20892	40	1401187
Caelo	Carmellose-Natri...	14029211	21382	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natri...	13299310	21432	40	20131002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/1600 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/1600 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Carmellose-Natrium (400/450/...	zu erfassen	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13299310	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* (400/450/500/1600 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13299302	1
Phönix	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354416	1
Noweda	Carmellose-Natrium (400/450/...	12354401	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	13104810	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400/450/...	11124212	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Carmellose-Natrium* (400/450/500/1600 mPa · s) ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	1 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20866	20866	0,00	39,30
20872	20872	0,00	38,66
20892	20892	0,00	37,17
21382	20872	9,52	39,82
21432	20892	15,20	39,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cellulose, mikrokristallin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20708-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Avicel®; Cellulosum microcristallinum; Cellulosum microcrystallisatum; PH 102

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 *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cellulose, mikro...	12C23-N06	20708	70	1403080
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1201004-01	20728	40	20120201
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1211037-01	21080	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro...	1211037-01	21085	40	20121207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 156 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cellulose, mikrokristallin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cellulose, mikrokristallin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cellulose, mikrokristallin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	40 156 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20708	20708	0,00	57,63
20728	20708	2,84	54,34
21080	20708	7,74	53,11
21085	20708	7,54	53,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cetylstearylalkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20513-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Alcohol cetylstearylicus; Alcohol cetylstearylicus emulsificans A; Cetylalkohol; Cetylan; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A); Lanette® C; Lanette® N; Lanette® O

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 *Cetylstearylalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Emulgierender Ce...	11L22-N09	20513	40	Ar-13-FG-009007-01
Fagron	Cetylstearylalko...	12C21-N09	20555	40	20120326
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738	40	20120905
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Fagron	Cetylstearylalko...	13C13-N13	20968	40	1402265
Fagron	Emulgade® 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	30	1408003
Fagron	Emulgierender Ce...	13L17-B05	21279	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21314	40	20140226
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40	20130925
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21319	30	zu erfassen
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Emulgierender Ce...	13233005	21434	40	20130816
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	40	20130925
Caelo	Cetylstearylalko...	14054504	21442	40	20140226

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 39 806 Spektren aus insgesamt 915 Chargen von 361 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylstearylalkohol	82753089	60
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	10040502	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12C30-N01	40
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11291113	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	20
Caelo	Cetylalkohol	13286502	20
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	20

- 36 234 Spektren aus insgesamt 937 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 85 Spektren von 54 Apo-Ident-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgade® 1000 NI	11001603Nachprüfung	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	13092401	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	12032002	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289806	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331402	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	11K17-N02	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065705	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12331407	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	3
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1003050-01	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal...	12065703	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12602-N04	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	12065707	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal...	11343405	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12J29-N04	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12L19-N03	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	11L22-N09	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144105	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11009204	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12231402	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13144104	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13F07-N05	4
Anzag	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02-N04	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	12G02N04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12065709	5
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	20260712-2	1
GEHE	Emulgierender Cetylstearylal...	8440094	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12229402	2
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	278418	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal...	265360	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	9652865	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	12134203	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	8256792	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal...	1305035-01	3
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	13233005	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1212019-01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal...	13L17-B05-289805	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal...	11291104	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	130503501	1

- 13 907 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6122 Chargen von 388 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cetylstearylalkohole* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0013 %)	540 (> 99,9074 %)	0 (< 0,0926 %)	39 806 (> 99,9987 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	227 (94,5833 %)	13 (5,4167 %)	36 234 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	76 (89,4118 %)	9 (10,5882 %)	13 907 (> 99,9964 %)

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
20513	20513	0,00	39,74
20555	21279	9,34	38,33
20738	21054	5,79	35,27
20896	20896	0,00	39,41
20968	20968	0,00	37,94
21054	21054	0,00	36,37
21279	21279	0,00	40,59
21314	20968	14,76	37,08
21318	20896	19,91	38,60
21319	21319	0,00	44,66
21381	21054	11,18	37,69
21434	21279	2,13	40,23
21435	20896	21,20	37,47
21442	21279	16,94	36,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinidinsulfatdihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20819-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfatdihydrat; Chinidini sulfas

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 *Chinidinsulfatdihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chinidinsulfatdi...	12L04-N10	20819	40	AR-14-FG-013249-01
Fagron	Chinidinsulfatdi...	12J16-B03	21217	39	1412323

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 267 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfatdihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	11J11-N02	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	40
Fagron	Chinidinsulfatdihydrat	12E25-N03	40

- 36 354 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chinidinsulfatdihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chinidinsulfatdihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	79 (> 99,3671 %)	0 (< 0,6329 %)	40 267 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (66,6667 %)	40 (33,3333 %)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20819	20819	0,00	62,32
21217	21217	0,00	62,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chininhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20547-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chininhydrochlorid Dihydrat; Chinini hydrochloridum; Chininum hydrochloricum

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 *Chininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininhydrochlorid	12C29-N04	20547	40	Ar-14-FG-000696-01
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	21235	30	20130809

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chininhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chininhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chininhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	1 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20547	20547	0,00	17,43
21235	20547	8,22	20,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chininsulfat Dihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21057-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat Dihydrat; Chinini sulfas; Chininsulfat; Chininum sulfuricum

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 *Chininsulfat Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chininsulfat Dih...	13J23-N03	21057	40	1404401
Fagron	Chininsulfat Dih...	14B27-B01	21277	40	20140409
Caelo	Chininsulfat Dih...	13024604	21429	40	20130201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininsulfat Dihydrat	13024604	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chininsulfat Dihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chininsulfat Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21057	21057	0,00	36,30
21277	21057	8,99	33,73
21429	21057	12,82	28,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinolingelb E104**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20456-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinolingelb E104

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 *Chinolingelb E104* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolingelb E104	11089608	20456	40	AR-13-FG-002959-01
Fagron	Chinolingelb E104	12E24-N01	20731	60	20120601
Caelo	Chinolingelb E104	12042010	20922	40	20120314
Caelo	Chinolingelb E104	13109108	21305	40	20130415

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb E104*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 166 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chinolingelb E104*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb E104*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb E104	11089601	1
Caelo	Chinolingelb E104	11089610	1
Caelo	Chinolingelb E104	713E-03146	1
Caelo	Chinolingelb E104	20301211-6	1
Caelo	Chinolingelb E104	12042002	2
Caelo	Chinolingelb E104	12042007	4
Caelo	Chinolingelb E104	11089608	1
Fagron	Chinolingelb E104	11K08-N01	1
Fagron	Chinolingelb E104	100427	1
Fagron	Chinolingelb E104	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb E104	9878	1
Caelo	Chinolingelb E104	12042010	1
Caelo	Chinolingelb E104	13109102	2
Noweda	Chinolingelb E104	11D13-N01	1
Caelo	Chinolingelb E104	12042004	1
Fagron	Chinolingelb E104	12B08-N08	1

- 13 971 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6160 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chinolingelb E104* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	40 166 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (47,6190 %)	11 (52,3810 %)	13 971 (> 99,9964 %)

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
20456	20456	0,00	72,79
20731	20456	26,09	45,56
20922	20456	12,43	97,04
21305	20456	17,78	103,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chinolinolsulfate**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20450-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chinolinolsulfate; 8-Chinolinolsulfat Monohydrat USP; Chinolini et kalii sulfas; Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat; Chinosol®; Hydroxychinoliniumsulfuricum; Kalium oxychinolinum sulfuricum; Kaliumhydroxychinolinsulfat

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 *Chinolinolsulfate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	8-Chinolinolsulf...	10F01-N15	20450	40	AR-12-FG-009377-01
mibe GmbH	Chinolinolsulfat...	100804	20573	40	20100923
Fagron	8-Chinolinolsulf...	12H21-N08	20748	40	20120831
Caelo	Chinolinolsulfat...	13071104	20983	40	1403095
Caelo	Chinolinolsulfat...	13403501	21430	40	20131218

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 363 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dermapharm AG	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	71101	40
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 27 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolinolsulfate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydra...	13A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydra...	11L08-N07	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydra...	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydra...	10F01-N15	2
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	12
Stumpf	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	8
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Gehe	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281609	1

- 13 965 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chinolinolsulfate* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	32 (53,3333 %)	28 (46,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	19 (70,3704 %)	8 (29,6296 %)	13 965 (> 99,9964 %)

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
20450	20450	0,00	85,72
20573	20983	2,95	80,28
20748	20450	8,40	82,52
20983	20983	0,00	80,07
21430	20450	17,69	83,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloralhydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20322-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras; Chloralum hydratum

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 *Chloralhydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	20322	40	AR-12-FG-009588-01
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	20552	40	AR-13-FG-008605-01
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chloralhydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	13213311	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 24 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Chloralhydrat	10i14-n10	1
Caelo	Chloralhydrat	12017512	2
Sanacorp	Chloralhydrat	12H06-N08	10
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Anzag	Chloralhydrat	12C26M04	1
Caelo	Chloralhydrat	13002425	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06_N08	1
Caelo	Chloralhydrat	14038301	2
GEHE	Chloralhydrat	21022172/4	1

- 13 968 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chloralhydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	24 (> 97,9167 %)	0 (< 2,0833 %)	13 968 (> 99,9964 %)

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
20322	20322	0,00	57,51
20552	20552	0,00	59,26
21231	20322	8,67	57,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chloramphenicol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20097-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

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 *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chloramphenicol	82853369	20097	20	F 2010 000 086
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	20777	90	1412249
Caelo	Chloramphenicol	11370716	20787	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	20807	40	20120831
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	60	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	60	20130408
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	30	20130125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 006 Spektren aus insgesamt 920 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chloramphenicol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 196 Spektren von 91 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Chloramphenicol	13a11-n02	1
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	6
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	12
Caelo	Chloramphenicol	11370716	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	3
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	8
Klenk	Chloramphenicol	11370711	10
Caelo	Chloramphenicol	12248506	6
Caelo	Chloramphenicol	11370712	3
Caelo	Chloramphenicol	70777297	1
Fagron	Chloramphenicol	11/14-N03	2
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Caelo	Chloramphenicol	11370703	5
Caelo	Chloramphenicol	12248501	11
Caelo	Chloramphenicol	9323807	1
Anzag 15.11.2012	Chloramphenicol	11370705	5
Anzag 12.03.2013	Chloramphenicol	1209019-01	11
AHD	Chloramphenicol	12248507	7
ADH, 11.10.2013	Chloramphenicol	13A11-N02	7
Caelo	Chloramphenicol	11370702	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-01	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	4
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Caelo	Chloramphenicol	12248509	6
Caelo	Chloramphenicol	12248520	1
Caelo	Chloramphenicol	11370707	1
Caelo	Chloramphenicol	12248524	4
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Fagron	Chloramphenicol	1G02N01	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	6
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-02	8
Caelo	Chloramphenicol	12248505	4
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
Caelo	Chloramphenicol	DY00911233	1
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	11370706	1
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	11370713	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Caelo	Chloramphenicol	10341711	1
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Phönix	Chloramphenicol	1302024-01	5
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-02	2
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	3
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	3
Caelo	Chloramphenicol	12248525	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Caelo	Chloramphenicol	13080907	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	1
GEHE	Chloramphenicol	21022141/2	1
Phönix 11.11.2014	Chloramphenicol	12448509	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1302034-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1

- 13 796 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6113 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chloramphenicol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	340 (> 99,8529 %)	0 (< 0,1471 %)	40 006 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	165 (84,1837 %)	31 (15,8163 %)	13 796 (> 99,9964 %)

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
20097	20097	0,00	60,61
20777	20777	0,00	70,39
20787	20777	11,25	61,45
20807	20777	9,30	64,82
20813	20777	2,14	69,89
20815	20777	2,39	71,48
20822	20777	2,13	70,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chlorhexidindiacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20141-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetat; Chlorhexidinum aceticum

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 *Chlorhexidindiacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac...	9113914	20141	40	20090513
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142726	20989	40	1402685
Caelo	Chlorhexidindiac...	12142727	21041	30	20120711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chlorhexidindiacetat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 59 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	1
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	11L28N02	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154412	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1091139389	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142726	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	12C19-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	2
Großhandel	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1602211263	1

- 13933 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6145 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorhexidindiacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	59 (> 99,1525 %)	0 (< 0,8475 %)	13 933 (> 99,9964 %)

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
20141	20989	8,90	44,23
20989	20989	0,00	43,09
21041	20989	6,50	47,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorhexidindihydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20198-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindihydrochlorid; Chlorhexidini dihydrochloridum; Chlorhexidinum dihydrochloricum

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 *Chlorhexidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlorhexidindi...	10B02-N06	20198	40	Ar-12-FG-002997-01
Fagron	Chlorhexidindi...	14A09-B03	21225	40	20140127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chlorhexidindihydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorhexidindihydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorhexidindihydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20198	20198	0,00	95,15
21225	20198	27,28	73,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlorobutanol-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21538-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorobutanol-Hemihydrat; Chlorobutanolum hemihydricum

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 *Chlorobutanol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlorobutanol-He...	14A06-B31-290310	21538	80	1412458

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Chlorobutanol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Chlorobutanol-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlorobutanol-Hemihydrat	14A06-B31-290310	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorobutanol-Hemihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorobutanol-Hemihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21538	21538	0,00	86,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chlorocresol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20185-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

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 *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorocresol	9282613	20185	40	Ar-12-FG-002991-01
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512	40	20130828

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 50 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	1211107	20
Caelo	Chlorocresol	9282613	10
Caelo	Chlorocresol	13275106	20

- 36 424 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	10145239	3
Caelo	Chlorocresol	12111013	2
Caelo	Chlorocresol	12111017	2
GEHE	Chlorocresol	10145219	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlorocresol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	35 (70,0000 %)	15 (30,0000 %)	36 424 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	8 (k.A.)	0 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20185	20185	0,00	66,02
21512	20185	4,12	66,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chlortetracyclinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20845-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Aureomycin®; Chlortetracyclini hydrochloridum; Chlortetracyclinum hydrochloricum

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 *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	20845	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclin...	12K30-N07	21222	40	20121210
Euro OTC	Chlortetracyclin...	1108051-02	21241	40	20111013

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chlortetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	07C27-N01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 40 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	5
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	9
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	4
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	5
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	11K25-N13	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12h28-n09	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1

- 13 952 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6159 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chlortetracyclinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	38 (95,0000 %)	2 (5,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	39 (97,5000 %)	1 (2,5000 %)	13 952 (> 99,9964 %)

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
20845	20845	0,00	23,69
21222	20845	7,12	29,35
21241	20845	7,41	26,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholesterol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20446-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterin; Cholesterinum; Cholesterolum

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 *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cholesterol	10315-N07	20446	40	AR-12-FG-008402-01
Caelo	Cholesterol	11242104	20459	40	AR-13-FG-002658-01
Fagron	Cholesterol	08L09-N01	20510	40	AR-14-FG-000153-01
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cholesterol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	13148703	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Phönix, 23.05.2013	Cholesterol	12155605	2
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	1
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	1
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1

- 13 983 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cholesterol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	2 (k.A.)	13 983 (> 99,9964 %)

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
20446	20446	0,00	36,89
20459	20459	0,00	54,59
20510	20510	0,00	23,19
21219	20510	9,30	51,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cholinhydrogentartrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20719-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hyrogenotartras; Cholinium bitartaricum

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 *Cholinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	L1208016-01	20719	40	1402479
Euro OTC	Cholinhydrogenta...	L1208016-02	21242	40	20120924

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cholinhydrogentartrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	2

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cholinhydrogentartrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20719	20719	0,00	97,10
21242	20719	11,89	93,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ciclopirox-Olamin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20601-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Aminoethanolum Cicloproxi; Ciclopirox olaminum

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 *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040904	20601	40	1401161
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	21218	40	zu erfassen
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	21298	40	20131113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ciclopirox-Olamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	40
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciclopirox-Olamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciclopirox-Olamin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (50,0000 %)	40 (50,0000 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20601	20601	0,00	110,17
21218	21218	0,00	74,79
21298	20601	54,07	104,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ciclosporin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20941-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

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 *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20941	40	1402057
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	40	20121119
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474	40	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475	40	20130613
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	40	20130222

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclosporin	13148604	20
Caelo	Ciclosporin	13148604	20
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciclosporin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciclosporin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20941	20941	0,00	21,45
21082	21474	12,71	22,04
21474	21474	0,00	21,13
21475	21474	2,54	20,76
21671	20941	15,37	25,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cinchocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20785-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cinchocainhydrochlorid; Cinchocaini hydrochloridum; Cinchocainum hydrochloricum

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 *Cinchocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cinchocainhydroc...	12F25-N10	20785	40	1401148
Fagron	Cinchocainhydroc...	13G24-N05	21223	40	20130826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cinchocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cinchocainhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cinchocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cinchocainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20785	20785	0,00	37,33
21223	20785	6,27	38,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cinnarizin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20681-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cinnarizin; Cinnarizinium

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 *Cinnarizin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	20681	40	20120104
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	20946	40	1402306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cinnarizin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Cinnarizin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	2

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cinnarizin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20681	20946	13,49	35,11
20946	20946	0,00	36,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ciprofloxacinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20945-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacini hydrochloridum

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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciprofloxacinhyd...	12B08-N03	20945	40	1401421
Fagron	Ciprofloxacinhyd...	14B25-B02	21254	40	20140324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20945	20945	0,00	64,72
21254	20945	5,83	64,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Citronensäure, wasserfreie**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20019-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure, wasserfreie; Acidum citricum anhydricum; Wasserfreie Citronensäure; Wasserfreie Zitronensäure

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 *Citronensäure, wasserfreie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure, w...	91584259	20019	80	I 2009 000 298
Caelo	Citronensäure, w...	11380204	20682	40	20120127
Caelo	Citronensäure, w...	12043112	20683	40	20120229
Fagron	Citronensäure, w...	12F18-N03	20706	40	20120628
Fagron	Citronensäure, w...	13G24-N13	20913	40	20130827
Caelo	Citronensäure, w...	13396502	21455	40	20140110
Caelo	Citronensäure, w...	13243213	21487	40	20130821

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 026 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13396502	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 330 Spektren von 117 *Apo-Ident*-Kunden aus 144 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure, wasserfreie*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156811	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156824	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043114	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243214	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175709	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050607	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126911	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043123	9
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	1141364	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12043105	2
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	11F29-N03	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050604	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175405	4
Hustadt Apotheke	Citronensäure, wasserfreie	1350601	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380204	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043101	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1011047-03	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050606	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12F06-M06	2
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure, wasserfreie	1156158	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12156812	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	1305601	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175403	9
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	17
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050613	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050617	7
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066805	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1137408	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1155609	9
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380205	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243221	1
Noweda	Citronensäure, wasserfreie	12043110	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126904	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182417	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159821	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380206	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11B11-N16	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11025514	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11K07-N01	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11126901	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156804	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043112	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050601	6
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13157404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175404	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043120	4
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156823	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-No1	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050618	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050614	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175402	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175414	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291521	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243219	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	700309-0003	2
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	1216832	1
Sanacorp	Citronensäure, wasserfreie	12156832	3
Phönix	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	11
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9158408	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159801	2
Euro OTC	Citronensäure, wasserfreie	L1202001-01	3
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K11-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	4810E-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N03	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1151608	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N040019/4900	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11066806	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156818	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043119	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156803	5
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050610	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175411	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20060912-3	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	20151112-1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13B04-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050622	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050611	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156830	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043113	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	11K07N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175409	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043124	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12A20-N03	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175708	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	9199105	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	113802013	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-No4	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12B01No1	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A04-N04	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380215	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050621	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13804-N02	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G04-N05	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N24	5
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291519	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291520	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12B01-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13G24-N13	4
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291071	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243210	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175410	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159817	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156827	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	12801-N01	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050623-3376319052	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13F12-N08	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	CH: 003/0913	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175716	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-288372	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13A-04-N04	2
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	10G21-N05	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159816	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049712	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12156822	1
Anzag	Citronensäure, wasserfreie	10049713	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10182420	3
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175711	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043109	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	13D29N02	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043111	1
Großhandel	Citronensäure, wasserfreie	13K18-B34-291072	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12175718	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11380217	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13243224	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	10109202	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	12043118	2
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13050624	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	13175406	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	11159824	1
Caelo	Citronensäure, wasserfreie	121568704	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	214U-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1913A-01024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1714Q1024	1
Fagron	Citronensäure, wasserfreie	1601311024	1

- 13 662 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6033 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Citronensäure, wasserfreie* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	320 (> 99,8438 %)	0 (< 0,1563 %)	40 026 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	329 (99,6970 %)	1 (0,3030 %)	13 662 (> 99,9963 %)

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
20019	20019	0,00	33,07
20682	20019	16,74	42,98
20683	20019	8,07	39,57
20706	20019	16,61	42,59
20913	20019	6,82	34,20
21455	20019	15,16	43,32
21487	20019	7,64	39,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Citronensäure-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20012-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

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 *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure-Mo...	82803249	20012	40	I 2009 000 297
Fagron	Citronensäure-Mo...	12D26-N02	20926	40	20120515

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Citronensäure-Monohydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 53 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208130	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	7
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	12125937	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	1
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	3
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	12D26-N02	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	1
Krämer&Martin	Citronensäure-Monohydrat	11742009053020	1
Azelis	Citronensäure-Monohydrat	TH4120517	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069126	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11041413	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Fagron	Citronensäure-Monohydrat	11K01-N05	1

- 13 939 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6147 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Citronensäure-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	52 (98,1132 %)	1 (1,8868 %)	13 939 (> 99,9964 %)

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
20012	20012	0,00	49,69
20926	20012	6,31	50,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Citrullin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21095-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum; L-Citrullin

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 *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	21095	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565	80	1411031

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 19 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	19

- 36 455 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Citrullin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Citrullin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	19 (k.A.)	0 (k.A.)	36 455 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21095	21565	5,07	47,13
21565	21565	0,00	45,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clindamycin-2-dihydrogenphoshat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21063-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphoshat; Clindamycini phosphas; Clindamycinum phosphoricum

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 *Clindamycin-2-dihydrogenphoshat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21063	30	1403485
Caelo	Clindamycin-2-di...	13166605	21116	40	20130624

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21063	21063	0,00	10,79
21116	21063	5,10	11,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clindamycinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20214-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycin HCL; Clindamycini hydrochloridum; Clindamycinum hydrochloricum

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 *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Clindamycinhydro...	2908019-01	20214	40	AR-12-FG-002697-01
Euro OTC	Clindamycinhydro...	1111058-01	20757	80	20120516
Fagron	Clindamycinhydro...	13G24-N09	21224	40	1412075

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clindamycinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 23 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	7
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	7BS64T1J0023	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1

- 13 969 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clindamycinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	17 (73,9130 %)	6 (26,0870 %)	13 969 (> 99,9964 %)

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
20214	20214	0,00	39,84
20757	21224	8,66	50,61
21224	21224	0,00	44,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clioquinol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20095-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum; Jodochloroxychinolinum; Vioform®

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 *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clioquinol	91901279	20095	20	F 2009 000 962
Caelo	Clioquinol	11304120	20895	40	20111208
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	21236	40	20131028
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	21246	40	20131008

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 206 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clioquinol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114413	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 149 Spektren von 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	1
Caelo	Clioquinol	11304102	9
Euro OTC	Clioquinol	1301014-0Z	1
Noweda	Clioquinol	11304112	6
Caelo	Clioquinol	11304111	3
Caelo	Clioquinol	11304117	8
Noweda	Clioquinol	120103401	1
Noweda	Clioquinol	1201034-02	6
Fagron	Clioquinol	10341601	2
Caelo	Clioquinol	11304105	3
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Euro OTC	Clioquinol	1102022-01	2
Caelo	Clioquinol	11304103	2
Caelo	Clioquinol	11304107	6
Caelo	Clioquinol	11B11-N19	1
Caelo	Clioquinol	11304124	4
Caelo	Clioquinol	11304120	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	3
Fagron	Clioquinol	12L04-N08	7
Phönix	Clioquinol	1102022-02	4
Euro OTC	Clioquinol	1201034-01	7
Fagron	Clioquinol	13A29-N07	5
Fagron	Clioquinol	13D15-N01	6
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	3
Caelo	Clioquinol	11304113	3
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	4
Fagron	Clioquinol	13DS15-N01	1
Fagron	Clioquinol	11K21N18	1
Caelo	Clioquinol	13114406	1
Caelo	Clioquinol	130114-02	1
Caelo	Clioquinol	13114410	1
Caelo	Clioquinol	13114413	2
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	2
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	13114404	2
Euro OTC	Clioquinol	121034-02	1
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Caelo	Clioquinol	11304116	2
Caelo	Clioquinol	13114408	1
Caelo	Clioquinol	13114415	2
Caelo	Clioquinol	10341608	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	2
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Caelo	Clioquinol	13F12-N20	2
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	1
Großhandel	Clioquinol	11G20-N09	3
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1

- 13 843 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6121 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clioquinol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	140 (> 99,6429 %)	0 (< 0,3571 %)	40 206 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	130 (87,2483 %)	19 (12,7517 %)	13 843 (> 99,9964 %)

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
20095	20095	0,00	82,27
20895	20095	7,71	84,47
21236	20095	9,91	79,58
21246	20095	9,36	80,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clobetasolpropionat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20030-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasol-17-propionat; Clobetasoli propionas; Clobetasolum propionicum

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 *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio...	82805079	20030	120	I 2009 000 284
Caelo	Clobetasolpropio...	13134705	21092	40	zu erfassen
Caelo	Clobetasolpropio...	13269505	21473	40	AR-15-FG-000622-02
Euro OTC	Clobetasolpropio...	1211021-04	21611	40	20121214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 81 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
caelo	Clobetasolpropionat	13134705	1
zu erfassen	Clobetasolpropionat	zu erfassen	40
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	20

- 36 393 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 236 Spektren von 105 *Apo-Ident*-Kunden aus 75 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	6
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	7
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	12
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-02	11
Noweda	Clobetasolpropionat	12E08-N04	14
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12J25-N01	4
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	11
Noweda	Clobetasolpropionat	NR0671M	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	2
Noweda	Clobetasolpropionat	11101312	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Clobetasolpropionat	11300702	4
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	12
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	5
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	11
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	15
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	4
Fagron	Clobetasolpropionat	11H10-N02	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	6
Caelo	Clobetasolpropionat	12342310	4
Alliance	Clobetasolpropionat	12342305	1
AHD, 24.05.2013	Clobetasolpropionat	12342307	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-04	12
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	7
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	11
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	2
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12342308	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	2
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	4
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	2
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	110804404	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CL0-BL2322/1012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13k08b30287730	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-n04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11h10-n02	2
GEHE	Clobetasolpropionat	21022141/1	1
noweda	Clobetasolpropionat	1004036-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300704	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	2
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08n04	1
Kehr	Clobetasolpropionat	12107603	1
Symbiotica	Clobetasolpropionat	121021-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12e08-n04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1204037-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102-01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1004212835	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2405212835	1

- 13 756 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6103 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clobetasolpropionat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	81 (> 99,3827 %)	0 (< 0,6173 %)	36 393 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	194 (82,2034 %)	42 (17,7966 %)	13 756 (> 99,9964 %)

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
20030	20030	0,00	33,58
21092	21092	0,00	15,76
21473	21473	0,00	36,12
21611	20030	9,18	25,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Clonidinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20637-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum hydrochloricum

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 *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Clonidinhydrochl...	12A03-N04	20637	40	1401149
Fagron	Clonidinhydrochl...	13I25-B07	21220	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clonidinhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clonidinhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clonidinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20637	20637	0,00	96,86
21220	20637	9,85	82,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Clotrimazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20000-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

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 *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clotrimazol	91457249	20000	40	I 2009 000 254
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 026 Spektren aus insgesamt 918 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Clotrimazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	13224220	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 325 Spektren von 108 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Clotrimazol	11112-n10	1
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	19
FARGON	Clotrimazol	12i21-n04	1
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	26
FARGON	Clotrimazol	12121-n04	2
Caelo	Clotrimazol	13224201	7
Caelo	Clotrimazol	12159902	8
Noweda	Clotrimazol	11K21-N19	4
Fagron	Clotrimazol	12/21-N04	4
Caelo	Clotrimazol	13224210	6
Noweda	Clotrimazol	12E02-N12	11
Caelo	Clotrimazol	11305505	1
Caelo	Clotrimazol	11305506	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix/ henry lamotte	Clotrimazol	12159911	3
Caelo	Clotrimazol	11305513	7
Caelo	Clotrimazol	13184103	10
Caelo	Clotrimazol	12320806	6
Noweda	Clotrimazol	10247316	1
Noweda	Clotrimazol	1203040-03	9
Caelo	Clotrimazol	13184105	9
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	4
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	3
Noweda	Clotrimazol	20111115	2
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	4
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	6
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	9
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-01	4
Euro OTC	Clotrimazol	700135	1
Caelo	Clotrimazol	11305507	2
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	6
Euro OTC	Clotrimazol	110805301	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	2
Phönix, 28.10.2013	Clotrimazol	1210039-02	13
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	7
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	2
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Caelo	Clotrimazol	1105014-02	2
Caelo	Clotrimazol	12159913	7
Caelo	Clotrimazol	12320808	6
Caelo	Clotrimazol	12320814	4
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Fagron	Clotrimazol	12B27-N05	2
Caelo	Clotrimazol	12320807	3
Caelo	Clotrimazol	13224212	2
Caelo	Clotrimazol	13224214	2
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	4
Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR	Clotrimazol	12E30-N07	7
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
Caelo	Clotrimazol	12320809	3
Caelo	Clotrimazol	12320805	2
Caelo	Clotrimazol	12320813	2
Caelo	Clotrimazol	13184111	4
Fagron	Clotrimazol	20120603	3
Fagron	Clotrimazol	20111018	6
Caelo	Clotrimazol	13224211	3
Fagron	Clotrimazol	12E02N12	1
Caelo	Clotrimazol	12159916	4
Caelo	Clotrimazol	131841111	1
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
Caelo	Clotrimazol	1882321	1
Caelo	Clotrimazol	10247332	3
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	1
Caelo	Clotrimazol	13224225	1
Caelo	Clotrimazol	13224218	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276 (NP)	1
Gehe/EuRho	Clotrimazol	1203040-03	1
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	13224217	2
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Caelo	Clotrimazol	13224216	1
Caelo	Clotrimazol	12159904	3
Caelo	Clotrimazol	13224204	2
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	1
Fagron	Clotrimazol	11k21-n19	1
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	20110113	1
Gehe	Clotrimazol	10247328	1
Kehr	Clotrimazol	10247331	1
Caelo	Clotrimazol	1230809	1
Caelo	Clotrimazol	12320815	2
Caelo	Clotrimazol	13184113	1
Caelo	Clotrimazol	20130207	1
Fagron	Clotrimazol	12b27-n05	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	1
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	3
Fagron	Clotrimazol	12121-N04	1
Caelo	Clotrimazol	13224220	1
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1

- 13 667 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6076 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Clotrimazol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	320 (> 99,8438 %)	0 (< 0,1563 %)	40 026 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	325 (> 99,8462 %)	0 (< 0,1538 %)	13 667 (> 99,9963 %)

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
20000	20000	0,00	49,25
20794	20000	12,87	54,30
21087	20000	14,87	54,54
21114	20000	10,31	49,22
21207	20000	9,45	43,50
21259	20000	13,14	48,79
21264	20000	12,54	47,92
21352	20000	13,07	50,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coffein**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20962-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coffein; Coffeinum

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 *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Caelo	Coffein	12317911	21089	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	21456	40	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	80	20131008

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Coffein	2910019-03	50
Caelo	Coffein	13233105	20
Caelo	Coffein	13233104	20

- 36 384 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 12 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Coffein	12093418	1
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1
Caelo	Coffein	11076807	1
Caelo	Coffein	12317904	1
Caelo	Coffein	12093410	1
Caelo	Coffein	12317906	1
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
Caelo	Coffein	12317909	1
Euro OTC	Coffein	188921AX20	1
Euro OTC	Coffein	1109017-01	1

- 13980 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6166 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Coffein* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	90 (> 99,4444 %)	0 (< 0,5556 %)	36 384 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	12 (k.A.)	0 (k.A.)	13 980 (> 99,9964 %)

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
20962	20962	0,00	91,26
21089	20962	7,74	91,90
21205	20962	5,83	92,15
21456	20962	5,32	92,10
21548	20962	6,80	91,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Coffeincitrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20701-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Coffeincitrat; Coffeini citras; Coffeinum citricum; Koffeinzitrat

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 *Coffeincitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	20701	40	1403477

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Coffeincitrat	zu erfassen	30

- 36 444 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Holderman 21.01.2013	Coffeincitrat	12C16-N03	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	3
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	3
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	13B08-N02	1
Fagron	Coffeincitrat	11/12-N13	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fagron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1

- 13 971 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6160 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Coffeincitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	9 (30,0000 %)	21 (70,0000 %)	36 444 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (23,8095 %)	16 (76,1905 %)	13 971 (> 99,9964 %)

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
20701	20701	0,00	129,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colecalciferol-Trockenkonzentrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20921-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colecalciferol-Trockenkonzentrat; Cholecalciferoli pulvis; Cholecalciferolum pulveratum

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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1210051-01	20921	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-T...	1304016-02	21240	40	20130425

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentr...	1103005-01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentr...	1210051-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentr...	1012025-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Colecalciferol-Trockenkonzentrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (25,0000 %)	30 (75,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20921	20921	0,00	46,97
21240	20921	13,97	45,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Colistinsulfat ex Alpha
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20318-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colistinsulfat ex Alpha; Colistini sulfas; Colistinum sulfuricum

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 *Colistinsulfat ex Alpha* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Colistinsulfat e...	07I18-N05	20318	40	AR-12-FG-008034-01
Fagron	Colistinsulfat e...	13G05-N01	20915	40	zu erfassen
Fagron	Colistinsulfat e...	13G05-N01	21209	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat e...	14E02-B03	21346	40	1501654

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat ex Alpha*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Colistinsulfat ex Alpha*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Colistinsulfat ex Alpha	1406001-01	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Colistinsulfat ex Alpha*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Colistinsulfat ex Alpha* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20318	20318	0,00	31,52
20915	20915	0,00	34,71
21209	20915	15,12	30,12
21346	21346	0,00	28,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cromoglicinsäure Dinatriumsalz
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20775-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrium cromoglicinum; Natriumcromoglicat

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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cromoglicinsäure...	12C09-N02	20775	40	1401553
Caelo	Cromoglicinsäure...	11114501	20776	40	20110518
Euro OTC	Cromoglicinsäure...	1112003-01	20778	40	zu erfassen
Fagron	Cromoglicinsäure...	13G24-N04	21260	40	20130515
Caelo	Cromoglicinsäure...	13232802	21375	20	zu erfassen
Caelo	Cromoglicinsäure...	13232802	21376	40	20130905

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 126 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ C](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cromoglicinsäure Dinatriumsalz* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	220 (> 99,7727 %)	0 (< 0,2273 %)	40 126 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20775	20775	0,00	49,10
20776	20775	31,96	69,14
20778	20778	0,00	63,00
21260	20775	12,94	54,11
21375	21375	0,00	86,13
21376	21375	3,81	79,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cyanocobalamin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20085-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum; Vitamin B 12

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 *Cyanocobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cyanocobalamin	9324114	20085	10	F 2009 000 975
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	20858	40	zu erfassen
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	21299	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 256 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cyanocobalamin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	3
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Caelo	Cyanocobalamin	9336904	1
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Caelo	Cyanocobalamin	9336907	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Cyanocobalamin	9324102	2

- 13 981 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cyanocobalamin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	90 (> 99,4444 %)	0 (< 0,5556 %)	40 256 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	11 (k.A.)	13 981 (> 99,9964 %)

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
20085	20085	0,00	38,21
20858	20858	0,00	31,89
21299	21299	0,00	26,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cyproteronacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20593-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetat; Cyproteronum aceticum

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 *Cyproteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Cyproteronacetat	12B14-N06	20593	40	1401557
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	20603	40	20111223
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cyproteronacetat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	2
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	2
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cyproteronacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20593	20593	0,00	46,97
20603	20593	6,89	46,67
21262	21262	0,00	42,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20530-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat; Cysteini hydrochloridum monohydricum; Cysteinum hydrochloricum; L-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat

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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1112015-01	20530	40	AR-13-FG-009216-01
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1112015-02	20630	40	20120510
Euro OTC	Cysteinhydrochlo...	1304019-01	21325	40	20130517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 771 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Behr	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	P-07014800	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1206015-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20530	20530	0,00	40,74
20630	20530	4,28	40,35
21325	20530	9,85	24,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cystin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20515-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

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 *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	1104017-01	20515	40	AR-13-FG-002772-01
Euro OTC	Cystin	1307052-01	21328	40	20130918

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Cystin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Euro OTC	Cystin	1207013-01	2
Euro OTC	Cystin	1204090	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Cystin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20515	20515	0,00	67,03
21328	20515	4,94	60,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-(+)-Mannose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21035-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-(+)-Mannose

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 D-(+)-Mannose sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	21035	30	1405612
Vitaworld	D-(+)-Mannose	5449324	21070	30	zu erfassen
Euro OTC	D-(+)-Mannose	L1111005-02	21286	40	20111130

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-(+)-Mannose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 D-(+)-Mannose.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-(+)-Mannose.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-(+)-Mannose ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21035	21035	0,00	41,13
21070	21035	11,94	37,80
21286	21035	3,80	38,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dequaliniumchlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20350-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum; Dequalinium chloratum

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 *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dequaliniumchlorid	1166204	20350	40	AR-12-FG-007019-01
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	20475	40	AR-13-FG-000831-01
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80	20110519
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	21269	40	20130121
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	21296	40	1412076

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 145 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	9336412	45
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077503	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	60

- 36 329 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 27 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	2
AHD, 24.09.2013	Dequaliniumchlorid	12077508	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	3
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1

- 13965 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6157 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Dequaliniumchlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	139 (95,8621 %)	6 (4,1379 %)	36 329 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	22 (81,4815 %)	5 (18,5185 %)	13 965 (> 99,9964 %)

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
20350	20350	0,00	85,27
20475	20475	0,00	81,58
20660	20350	20,90	93,00
21269	20350	17,36	81,85
21296	21296	0,00	54,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Desoxycholsäure**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20412-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Desoxycholsäure; Deoxycholic acidum

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 *Desoxycholsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
NZP	Desoxycholsäure	411656	20412	40	AR-12-FG-009964-01
New Zealand P...	Desoxycholsäure	411656	20537	40	20110622

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Desoxycholsäure*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Desoxycholsäure*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Desoxycholsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20412	20412	0,00	35,35
20537	20412	7,90	38,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Desoxycholsäure Natriumsalz ($\geq 98\%$ für die Bioc...
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21090-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Desoxycholsäure Natriumsalz ($\geq 98\%$ für die Biochemie)

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 *Desoxycholsäure Natriumsalz* ($\geq 98\%$ für die Biochemie) sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Roth	Desoxycholsäure ...	84181622	21090	40	zu erfassen
Roth	Desoxycholsäure ...	154212633	21546	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure Natriumsalz* ($\geq 98\%$ für die Biochemie). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Desoxycholsäure Natriumsalz* ($\geq 98\%$ für die Biochemie).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Roth	Desoxycholsäure Natriumsalz ...	351172090	40
Roth	Desoxycholsäure Natriumsalz ...	154212633	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Desoxycholsäure Natriumsalz* ($\geq 98\%$ für die Biochemie).
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Desoxycholsäure Natriumsalz* ($\geq 98\%$ für die Biochemie) ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (33,3333 %)	40 (66,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21090	21090	0,00	43,49
21546	21546	0,00	46,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethason**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20009-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

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 *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethason	81002179	20009	40	I 2009 000 272
Caelo	Dexamethason	13084306	21062	40	zu erfassen
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	40	zu erfassen
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21289	40	1407432
Caelo	Dexamethason	13084315	21403	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 65 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1012005-01	45
Caelo	Dexamethason	13084315	20

- 36 409 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 99 Spektren von 62 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	2
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	8
Caelo	Dexamethason	13084304	2
Caelo	Dexamethason	DM-MIC10005K	1
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	1
Caelo	Dexamethason	10369917	1
Caelo	Dexamethason	10369919	1
Phönix	Dexamethason	12033306	2
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	4
Caelo	Dexamethason	10369920	6
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Fagron	Dexamethason	1203032-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	72134487	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	2
Phönix 10.01.2013	Dexamethason	12165803	2
Euro OTC	Dexamethason	1111055-01	5
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	1
Phönix	Dexamethason	12033314	7
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	1
Caelo	Dexamethason	13084313	1
Caelo	Dexamethason	13084309	1
Caelo	Dexamethason	13084308	1
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	1
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	1
GEHE	Dexamethason	12033317	4
Euro OTC	Dexamethason	1203032-01	3
Caelo	Dexamethason	12033305	2
Caelo	Dexamethason	13084305	3
Caelo	Dexamethason	13084310	3
Caelo	Dexamethason	90939399	1
Caelo	Dexamethason	13084306	2
Caelo	Dexamethason	12033312	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	1
Caelo	Dexamethason	12033318	3
Caelo	Dexamethason	13084314	1
Euro OTC	Dexamethason	12030320	1
Caelo	Dexamethason	12033307	3
Fagron	Dexamethason	13D12-N09	1
Caelo	Dexamethason	12033301	1
Caelo	Dexamethason	12165804	2
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1
Phönix	Dexamethason	120303201	1
Euro OTC	Dexamethason	110700601	1
Caelo	Dexamethason	12033315	1
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Dexamethason	10369922	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Euro OTC	Dexamethason	2803211327	1

- 13 893 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6125 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Dexamethason* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	65 (> 99,2308 %)	0 (< 0,7692 %)	36 409 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	98 (98,9899 %)	1 (1,0101 %)	13 893 (> 99,9964 %)

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
20009	20009	0,00	8,65
21062	21062	0,00	9,89
21078	21078	0,00	10,99
21289	21289	0,00	51,02
21403	21403	0,00	9,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dexamethasonacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20313-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetas; Dexamethasonum aceticum

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 *Dexamethasonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	20313	40	Ar-12-FG-008544-01
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	21301	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593	40	1502537
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	40	20140620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	10145912	40
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	20
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 18 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
europa	Dexamethasonacetat	1110007-01	2
VDL	Dexamethasonacetat	12021803	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	3
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	1
GEHE	Dexamethasonacetat	12021805	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	1

- 13 974 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6162 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Dexamethasonacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	18 (k.A.)	0 (k.A.)	13 974 (> 99,9964 %)

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
20313	20313	0,00	23,93
21301	21301	0,00	22,20
21593	21593	0,00	32,47
21614	21301	4,93	24,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-Galactose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20326-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-Galactose; D-(+)-Galactose 99%; D-Galactopyranose; Galactose; Galactosum

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 *D-Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Kaden Biochem...	D-Galactose	13	20326	40	AR-12-FG-007063-01
Hirundo	D-Galactose	6878838-1209	20841	40	1401136
Falcento	D-Galactose	007223PF3	20894	40	20130128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Galactose.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
inalc	D-Galactose	00372PF1	30
Fagron	D-Galactose	11F30-N08	40

- 36 404 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-Galactose.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-Galactose ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (85,7143 %)	10 (14,2857 %)	36 404 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20326	20326	0,00	55,90
20841	20841	0,00	53,30
20894	20326	11,08	52,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Diclofenac-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20022-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum; Natrium Diclofenaci

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 *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diclofenac-Natrium	80110508	20022	40	I 2009 000 267
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20883	30	20120815
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	40	20130826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 156 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	40
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Diclofenac-Natrium	11301804	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	4
Europharm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12G02-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diclofenac-Natrium	10335805	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	1

- 13 973 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6162 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Diclofenac-Natrium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	40 156 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	16 (k.A.)	3 (k.A.)	13 973 (> 99,9964 %)

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
20022	20022	0,00	49,25
20883	20022	10,73	52,34
20886	20022	10,66	53,74
21261	20022	9,36	55,98
21467	20022	6,58	53,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diltiazemhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20043-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum; Diltiazemum hydrochloricum

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 *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diltiazemhydroch...	91400279	20043	40	I 2009 000 345
Fagron	Diltiazemhydroch...	14C12-B04	21270	40	20140417
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch...	13346914	21406	40	20131028

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 189 Spektren von 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I012-N08	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11I34117	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12I33032	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	12I76801	4
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12I33022	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12I33010	14
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11I34103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11I34119	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	3
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12I33008	2
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12I33009	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD, 26.08.13	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	5
Phönix 13.11.12	Diltiazemhydrochlorid	11A17-N13	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	15
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133029	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20160812-1	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1
Alliance Healthcare	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346901	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196104	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134121	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1233011	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134101	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134115	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2704213562	1

- 13 803 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6106 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Diltiazemhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	179 (94,7090 %)	10 (5,2910 %)	13 803 (> 99,9964 %)

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
20043	20043	0,00	40,29
21270	20043	9,26	43,99
21300	20043	9,41	42,24
21406	20043	9,89	37,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dimercaptobernsteinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21345-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dimercaptobernsteinsäure; 2,3-Dithioweinsäure; DMSA; Meso-Dimercaptobernsteinsäure

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 *Dimercaptobernsteinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
abcr GmbH	Dimercaptobernst...	1005874	21345	39	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 39 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Dimercaptobernsteinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 307 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Dimercaptobernsteinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Biogenerics	Dimercaptobernsteinsäure	100805	40
k.A	Dimercaptobernsteinsäure	121115	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Dimercaptobernsteinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsäure	WE14020002	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Dimercaptobernsteinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	39 (> 98,7179 %)	0 (< 1,2821 %)	40 307 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (50,0000 %)	40 (50,0000 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
21345	21345	0,00	100,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diphenhydraminhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20186-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydraminum hydrochloricum

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 *Diphenhydraminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diphenhydraminhy...	82811299	20186	40	AR-12-FG-002704-01
Caelo	Diphenhydraminhy...	12329816	21304	40	20121119
Caelo	Diphenhydraminhy...	12329816	21464	40	20121119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 70 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	82811179	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	82811299	10
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329816	20

- 36 404 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	2
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	2

- 13 982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Diphenhydraminhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	36 404 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20186	20186	0,00	56,96
21304	20186	7,37	58,45
21464	20186	8,81	56,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Diphenylcyclopropenon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20934-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum

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 *Diphenylcyclopropenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenylcyclopro...	12L17-N07	20934	40	1407599
Fagron	Diphenylcyclopro...	13I26-N12	21342	40	zu erfassen
Fagron	Diphenylcyclopro...	13I26-N12	21539	30	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	5

- 36 469 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Diphenylcyclopropenon*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Diphenylcyclopropenon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	36 469 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20934	20934	0,00	53,85
21342	21342	0,00	89,99
21539	21342	2,23	88,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Doxycyclinhyclat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20796-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas; Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum

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 *Doxycyclinhyclat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20796	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20821	40	20120807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Doxycyclinhyclat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Doxycyclinhyclat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Doxycyclinhyclat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20796	20796	0,00	39,71
20821	20796	2,06	37,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Doxylaminhydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20315-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminsuccinat; Doxylaminum succinicum

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 *Doxylaminhydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxylaminhydroge...	700296	20315	40	AR-12-FG-010234-01
Fagron	Doxylaminhydroge...	14F03-B01_293498	21542	80	1410524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	40
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01_293498	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 24 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E29-N03	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	3

- 13 968 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Doxylaminhydrogensuccinat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	24 (> 97,9167 %)	0 (< 2,0833 %)	13 968 (> 99,9964 %)

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
20315	20315	0,00	34,95
21542	21542	0,00	31,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **D-Ribose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20261-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

D-Ribose; D-(-)- Ribose

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 *D-Ribose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
inalc	D-Ribose	P19/28/069	20261	20	zu erfassen
SAND 12 GmbH	D-Ribose	L201211720	21071	30	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe D-Ribose. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 296 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 D-Ribose.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	40
Phytochem	D-Ribose	zu erfassen	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-Ribose.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 D-Ribose ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	50 (> 99,0000 %)	0 (< 1,0000 %)	40 296 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20261	20261	0,00	39,90
21071	20261	6,61	43,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Drofeninhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20320-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Drofeninhydrochlorid; Drofenini hydrochloridum; Drofeninum hydrochloricum

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 *Drofeninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Drofeninhydrochl...	10K29	20320	40	AR-12-FG-009284-01
Fagron	Drofeninhydrochl...	13I09-N05	21275	40	20130524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Drofeninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Drofeninhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Drofeninhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Drofeninhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20320	20320	0,00	41,94
21275	20320	11,90	41,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Econazolnitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20849-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Econazolnitrat; Econazoli nitras; Econazolum nitricum

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 *Econazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	20849	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	21268	40	20110606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Econazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Econazolnitrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Econazolnitrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Econazolnitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20849	20849	0,00	31,22
21268	20849	12,82	33,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eosin gelblich**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20571-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

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 *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	20571	39	1405095
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900	55	20120607
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40	20130925
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40	20130925

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 174 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 172 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	5

- 36 469 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Eosin gelblich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Eosin gelblich* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	174 (> 99,7126 %)	0 (< 0,2874 %)	40 172 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	36 469 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20571	20571	0,00	87,76
20900	20571	20,48	48,32
20932	20571	23,00	53,54
21208	20571	20,71	53,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ephedrinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20993-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum; Ephedrinum hydrochloricum

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 *Ephedrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl...	12017217	20993	30	1405607
Caelo	Ephedrinhydrochl...	13323305	21322	40	20131113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ephedrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103408	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126414	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017223	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1

- 13 982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6167 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ephedrinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	39 (97,5000 %)	1 (2,5000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	1 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20993	20993	0,00	73,23
21322	20993	5,35	72,06

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Epinephrinhydrogentartrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20689-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalinhydrogentartrat; Adrenalini tartras; Adrenalinum bitartaricum; L-Adrenalinbitartrat

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 *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Epinephrinhydrog...	12120202	20689	40	1405614
Fagron	Epinephrinhydrog...	12L22-N04	20749	40	20120106
Caelo	Epinephrinhydrog...	12337804	21058	30	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog...	12337805	21059	30	zu erfassen
Caelo	Epinephrinhydrog...	14007802	21494	40	20140130

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 166 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Epinephrinhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Epinephrinhydrogentartrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	40 166 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20689	20689	0,00	71,51
20749	20689	13,91	70,69
21058	21059	1,25	71,43
21059	21059	0,00	71,28
21494	20689	8,00	72,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Erythromycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20011-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

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 *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erythromycin	81907518	20011	100	I 2009 000 262
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	40	20120607
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	40	1412542
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	40	20140225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 086 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	10006107	40
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	20
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 331 Spektren von 125 *Apo-Ident*-Kunden aus 108 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	12152105	7
Caelo	Erythromycin	11195404	2
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	16
Fagron	Erythromycin	13D30-N01	23
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	10
Caelo	Erythromycin	10217105	1
Noweda	Erythromycin	12E24-N04	17
Caelo	Erythromycin	11195412	2
Caelo	Erythromycin	12152109	11
Caelo	Erythromycin	12152206	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	12152205	7
Caelo	Erythromycin	13A02-N06	10
Caelo	Erythromycin	1195306	1
Caelo	Erythromycin	1308016-01	8
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	5
Gehe	Erythromycin	1106036-05	8
Caelo	Erythromycin	11195402	3
Caelo	Erythromycin	12152103	4
Caelo	Erythromycin	12152104	3
Caelo	Erythromycin	11195405	3
Caelo	Erythromycin	10217412	1
Caelo	Erythromycin	10217102	1
Caelo	Erythromycin	12152108	5
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	1
AHD, 11.09.2013	Erythromycin	12152210	1
Phönix 27.04.2013	Erythromycin	12J30-N01	11
Caelo	Erythromycin	11j06-n05	2
Caelo	Erythromycin	12152201	7
Caelo	Erythromycin	12156204	3
Caelo	Erythromycin	13175604	2
Phönix	Erythromycin	1205036-02	7
AHC 04.07.13 EK38,50	Erythromycin	12156207	4
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	7
Caelo	Erythromycin	12152208	2
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Caelo	Erythromycin	12152102	3
Caelo	Erythromycin	11195408	1
Caelo	Erythromycin	12152203	1
Caelo	Erythromycin	13175501	3
Caelo	Erythromycin	12156206	1
Caelo	Erythromycin	13175804	1
Caelo	Erythromycin	12156201	2
Caelo	Erythromycin	12152101	2
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
Caelo	Erythromycin	13189002	7
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	3
Caelo	Erythromycin	13175607	2
Caelo	Erythromycin	11195407	3
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Sanacorp	Erythromycin	1106036-04	1
Alliance Health	Erythromycin	120503502	3
Caelo	Erythromycin	13189001	3
Caelo	Erythromycin	12156208	3
Euro OTC	Erythromycin	120503602	1
Caelo	Erythromycin	13175502	3
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Caelo	Erythromycin	1021703	1
Caelo	Erythromycin	10217501	1
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Caelo	Erythromycin	12156202	2
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-02	2
Caelo	Erythromycin	13175801	1
Euro OTC	Erythromycin	130801601	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-041	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	13175802	4
Caelo	Erythromycin	13175506	1
Caelo	Erythromycin	13175803	3
Caelo	Erythromycin	13175504	4
Caelo	Erythromycin	13175505	3
Caelo	Erythromycin	3110195	1
Caelo	Erythromycin	12152202	3
Caelo	Erythromycin	13175603	5
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1
Fagron	Erythromycin	13175503	3
Caelo	Erythromycin	12156203	2
Caelo	Erythromycin	13175601	3
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	1
Caelo	Erythromycin	13189006	1
Fagron	Erythromycin	EB048G12	1
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Caelo	Erythromycin	11195302	3
Fagron	Erythromycin	11/06-N05	2
Gehe	Erythromycin	13189004	2
Fagron	Erythromycin	13d30-N01	1
Fagron	Erythromycin	12e24-n04	2
Phönix	Erythromycin	120503501	1
Caelo	Erythromycin	120503601	1
Caelo	Erythromycin	11195411	1
Caelo	Erythromycin	11195406	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	10217208	1
Phytocomm	Erythromycin	1203ery	1
Fagron	Erythromycin	12J30N01	1
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	1
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1

- 13 661 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6069 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Erythromycin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	260 (> 99,8077 %)	0 (< 0,1923 %)	40 086 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	296 (89,4260 %)	35 (10,5740 %)	13 661 (> 99,9963 %)

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
20011	20011	0,00	44,45
21056	20011	5,45	43,65
21323	20011	5,16	46,54
21651	21651	0,00	35,72
21669	21651	10,89	32,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolbenzoat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20098-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas; Oestradiolum benzoicum

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 *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	20098	20	F 2010 000 091
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	20130201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 206 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Estradiolbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 80 Spektren von 58 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	10
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	11
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	6
Fagron	Estradiolbenzoat	81403700	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	3
Caelo	Estradiolbenzoat	11L23-N01	2
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
Noweda	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Caelo	Estradiolbenzoat	12255903	3
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	5
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	4
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	3
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	4
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Caelo	Estradiolbenzoat	2021211-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Estradiolbenzoat	1301006-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	3
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
euroho/gehe	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12h02-n02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124913	2
GEHE	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288646	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1

- 13912 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6144 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Estradiolbenzoat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	140 (> 99,6429 %)	0 (< 0,3571 %)	40 206 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	69 (86,2500 %)	11 (13,7500 %)	13 912 (> 99,9964 %)

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
20098	20098	0,00	59,80
20889	20098	11,02	60,91
21257	20098	10,60	60,78
21290	20098	9,61	59,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiol-Hemihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20497-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum; Oestradiolum hemihydricum

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 *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiol-Hemihy...	11H23-N02	20497	40	AR-15-FG-001193-01
Caelo	Estradiol-Hemihy...	11078109	20503	40	AR-13-FG-008661-01
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1208022-01	21291	40	20121012
Caelo	Estradiol-Hemihy...	12268016	21302	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21508	40	1410504

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 27 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Alliance Health 27.05.2...	Estradiol-Hemihydrat	9A09-N26	1

- 13 965 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6162 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Estradiol-Hemihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	25 (92,5926 %)	2 (7,4074 %)	13 965 (> 99,9964 %)

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
20497	20497	0,00	47,55
20503	20503	0,00	35,44
21291	21302	12,16	48,22
21302	21302	0,00	37,46
21508	21508	0,00	34,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estradiolvalerat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20330-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras; Oestradiolum valerianicum

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 *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	20330	40	AR-12-FG-012141-01
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424	40	1410503

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Estradiolvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	60
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 26 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	4
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	3
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	1
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	2
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	3
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	2
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	1
Fagron	Estradiolvalerat	13a07-n11	1
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	1

- 13 966 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6160 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Estradiolvalerat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	20 (76,9231 %)	6 (23,0769 %)	13 966 (> 99,9964 %)

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
20330	20330	0,00	61,72
20651	21424	29,57	58,95
21266	21424	6,64	62,47
21424	21424	0,00	61,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estriol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20099-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum; Oestriolum

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 *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	91732429	20099	19	F 2009 000 964
Caelo	Estriol	12298706	20878	40	20121106
Fagron	Estriol	11J13-N07	21255	40	1412180
Caelo	Estriol	13256001	21393	40	20130821

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 207 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estriol	1310002-01	40
Caelo	Estriol	13256001	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 47 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	11254402	2
Caelo	Estriol	11254408	1
Caelo	Estriol	12032504	2
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Caelo	Estriol	14077901	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Caelo	Estriol	12298704	4
Caelo	Estriol	20040711-9	1
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1
Caelo	Estriol	12298702	2
Fagron	Estriol	12H06-N02	5
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Fagron	Estriol	13C15-N04	2
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	2
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Caelo	Estriol	10053206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	12032507	2
Caelo	Estriol	13256004	2
Fagron	Estriol	13H28-N01	2
Sanacorp	Estriol	13D19-N05	1
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Caelo	Estriol	12298706	1
Caelo	Estriol	11254412	2
Caelo	Estriol	11254410	1

- 13 945 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6151 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Estriol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	139 (> 99,6403 %)	0 (< 0,3597 %)	40 207 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	39 (82,9787 %)	8 (17,0213 %)	13 945 (> 99,9964 %)

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
20099	20099	0,00	66,14
20878	21255	5,24	61,73
21255	21255	0,00	55,76
21393	20099	8,27	49,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethacridinlactat-Monohydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20086-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Aethacridinum lacticum monohydricum; Ethacridini lactas monohydricus; Rivanol®

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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ethacridinlactat...	91296299	20086	20	F 2009 000 965
Caelo	Ethacridinlactat...	12149507	20750	40	20120619
Fagron	Ethacridinlactat...	13I24-N03	21265	40	20130919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 27 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	1
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	7
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	4
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149514	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	2405210013	1

- 13 965 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethacridinlactat-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	20 (74,0741 %)	7 (25,9259 %)	13 965 (> 99,9964 %)

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
20086	20086	0,00	56,74
20750	20086	13,30	54,24
21265	20086	18,32	49,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethinylestradiol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20764-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethinylestradiol; Aethinyloestradiolum; Ethinylestradiolum

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 *Ethinylestradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	20764	40	zu erfassen
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	20950	40	1402058

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ethinylestradiol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethinylestradiol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethinylestradiol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20764	20764	0,00	31,30
20950	20950	0,00	37,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **21575-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat; Ethylis Hydrogenofumaras; Monoethylfumarat

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 *Ethylhydrogenfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	14C12-B07-292760	21575	40	1410436

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21575	21575	0,00	50,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethylhydrogenfumarat-Calcium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21532-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras; Calcii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Calcium

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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13B25-N08	21532	80	1411090
Euro OTC	Ethylhydrogenfum...	1310029-01	21562	80	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1306012-01	60
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	13B25-N08	20
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1310029-01	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21532	21532	0,00	37,52
21562	21562	0,00	17,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21533-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Magnesium; Magnesii ethylhydrogenofumaras; Monoethylfumarat-Magnesium

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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethylhydrogenfum...	13G10-N01	21533	80	1411091

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	60
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	13G10-N01	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ethylhydrogenfumarat-Magnesium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	69 (86,2500 %)	11 (13,7500 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21533	21533	0,00	32,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fampridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20902-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fampridin; 4-Aminopyridin; Fampridinum

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 *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fampridin	13G26-N06	20902	40	1402686
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fampridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	13C07-B02-289395	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fampridin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20902	20902	0,00	90,53
21541	20902	6,39	90,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Finasterid (Form III)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20589-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Finasterid (Form III); Finasteridum (Form III)

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 *Finasterid (Form III)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Finasterid (Form. ...)	12A04-N09	20589	40	20120117
Fagron	Finasterid (Form. ...)	13I03-N01	20955	40	1411272

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid (Form III)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Finasterid (Form III)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Finasterid (Form III)	1403016-01	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Finasterid (Form III)*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Finasterid (Form III)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 0,8333 %)	60 (> 99,1667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20589	20955	6,49	31,20
20955	20955	0,00	30,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21031-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinoloni acetonidum micron.; Fluocinolonom acetonatum micron.

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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2,80E+05	21031	40	1404008
Euro OTC	Fluocinolonaceto...	2,80E+05	21077	40	20121206

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21031	21031	0,00	44,43
21077	21031	1,77	46,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Folsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20370-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Folsäure; Acidum folicum

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 *Folsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Folsäure	10F03-N13	20370	40	AR-12-FG-008059-01
Fagron	Folsäure	12G17-N05	20767	40	20120727
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	21288	40	20140131

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Folsäure*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Folsäure	1401005-01	1
Euro OTC	Folsäure	1307041-01	1
Fagron	Folsäure	13G16-N02	2
Fagron	Folsäure	13g16-n02	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Folsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (91,6667 %)	10 (8,3333 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20370	20370	0,00	82,87
20767	20370	18,13	80,52
21288	20370	20,09	77,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fructose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20074-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fructose; Fruchtzucker; Fructosum; Laevulosum; Lävulose

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 *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	9302705	20074	60	F 2009 000 981
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	9302705	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 96 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	12H01-N03	2
Euro OTC	Fructose	1212015-01	5
Caelo	Fructose	13098914	1
Caelo	Fructose	12132317	1
Caelo	Fructose	12132322	3
Caelo	Fructose	11258627	3
Caelo	Fructose	12132305	4
Caelo	Fructose	13098902	2
Caelo	Fructose	13098917	1
Phönix	Fructose	12K28-N06	3
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
Euro OTC	Fructose	1201017-01	1
Fagron	Fructose	13A28-N01	9
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Fagron	Fructose	12A26-N04	2
Fagron	Fructose	12E29-N08	8
Caelo	Fructose	11258628	1
Caelo	Fructose	12132314	3
Caelo	Fructose	12132309	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	13098906	4
Caelo	Fructose	13098909	1
Euro OTC	Fructose	1205022-01	1
Caelo	Fructose	11I07-N06	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1
Caelo	Fructose	12132325	2
Caelo	Fructose	13098918	1
Caelo	Fructose	12132313	1
Caelo	Fructose	13098915	1
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Fagron	Fructose	13C25-N03	3
Fagron	Fructose	13E27-N07	1
Fagron	Fructose	K43298821	3
Caelo	Fructose	12132320	1
Euro OTC	Fructose	1209010-01	2
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	1
Euro OTC	Fructose	1307022-01	2
Euro OTC	Fructose	1401004-01	1
Caelo	Fructose	13098922	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Gehe	Fructose	12B02-N07	1
Gehe	Fructose	11/07-N08	1
Caelo	Fructose	11258614	1
Fagron	Fructose	13j18B06286896	1
Caelo	Fructose	10381013	1
Fagron	Fructose	13J18-B06	1
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	1309213394	1
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Caelo	Fructose	1114A03394	1

- 13 896 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6124 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fructose* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	96 (> 99,4792 %)	0 (< 0,5208 %)	13 896 (> 99,9964 %)

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
20074	20074	0,00	51,08
21281	20074	9,07	56,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fuchsin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20197-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fuchsin; Fuchsinum

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 *Fuchsin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fuchsin	11A05-N08	20197	40	Ar-12-FG-002852-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fuchsin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Fuchsin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fuchsin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	1
Holdermann	Fuchsin	11K18-N02	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	1
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fuchsin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	3 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20197	20197	0,00	55,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Furosemid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20241-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

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 *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Furosemid	11B18-N04	20241	40	20110311
Fagron	Furosemid	13A22-N08	20944	40	1401379

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Furosemid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	13A22-N08	2
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Alliance Healthcare/Hed...	Furosemid	12/13-N06	1
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Phönix	Furosemid	12a18-n03	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Furosemid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20241	20944	14,95	81,53
20944	20944	0,00	77,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fusidinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20780-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum; Acidum fusidinicum

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 *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	20780	40	1401162

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Fusidinsäure*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fusidinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Fusidinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20780	20780	0,00	27,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gelatine, weiß**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20206-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba Grießform, 160 Bloom

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 *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	10051107	20206	40	AR-12-FG-002699-01
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	20898	40	20111214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Gelatine, weiß*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	11019319	1
Caelo	Gelatine, weiß	11314516	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	1
Euro OTC	Gelatine, weiß	1106021-01	2
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Caelo	Gelatine, weiß	11019322	1

- 13 981 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Gelatine, weiß* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	1 (k.A.)	13 981 (> 99,9964 %)

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
20206	20206	0,00	22,89
20898	20206	11,81	22,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gentamicinsulfat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20640-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas; Gentamycinum sulfuricum

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 *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gentamicinsulfat	11113309	20640	40	20110505
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	20661	40	1411075
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	21081	40	20130919
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	40	20121214
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580	40	20130723
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	40	1411076
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	40	20140616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 066 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 120 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-01	40
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	20
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	20
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	20
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	20

- 36 354 Spektren aus insgesamt 939 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Gentamicinsulfat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Gentamicinsulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	280 (> 99,8214 %)	0 (< 0,1786 %)	40 066 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20640	21582	9,12	50,72
20661	20661	0,00	19,31
21081	21582	9,99	53,72
21578	20661	28,77	53,61
21580	21582	9,70	55,60
21582	21582	0,00	47,21
21684	21582	4,96	43,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert ...
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20802-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton); Extractum Ginkgo bilobae e Fol. Sicc. (60% Aceton)

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 *Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ginkgotrockenext...	12192505	20802	40	1403672

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert (60% Aceton)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20802	20802	0,00	32,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glucose, wasserfrei**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20982-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glucose, wasserfrei; Glucosum anhydricum; Saccharum amylaceum anhydricum; Wasserfreie Glucose

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 *Glucose, wasserfrei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose, wasserf. . .	12294514	20982	40	1402475
Caelo	Glucose, wasserf. . .	14033901	21363	40	20140214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017101	30
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017110	40

- 36 404 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 70 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 50 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose, wasserfrei*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294509	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033902	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141706	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329504	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141705	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358823	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294510	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141717	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358818	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294519	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358813	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294505	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141715	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141718	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178702	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178715	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178711	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178716	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329512	4
Caelo	Glucose, wasserfrei	13329501	2
Fagron	Glucose, wasserfrei	14142303	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033907	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294509-3425311150	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294517	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178704	3
Caelo	Glucose, wasserfrei	14033906	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	13178718	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12294514	1
Gehe 02.07.2013	Glucose, wasserfrei	12294515	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	12141701	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11358825	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	11017108	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	208223393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1614U3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	214U-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	106213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	402313393	2
Caelo	Glucose, wasserfrei	1914I03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1001313393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	712213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1114A03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	1603213393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	3513I-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2513M03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	4313Q3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	47131-03393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	5013I3393	1
Caelo	Glucose, wasserfrei	2013Q-03393	1

- 13 922 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6126 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glucose, wasserfrei* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (85,7143 %)	10 (14,2857 %)	36 404 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	60 (85,7143 %)	10 (14,2857 %)	13 922 (> 99,9964 %)

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
20982	20982	0,00	69,94
21363	20982	5,67	74,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glucose-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20031-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Dextrose; Glucosum monohydricum; Saccharum amylaceum; Traubenzucker

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 *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose-Monohydrat	82246219	20031	80	I 2009 000 291
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 58 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	82246219	18

- 36 416 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 208 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Glucose-Monohydrat	13b01-n03	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	1131416	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	11B22-N06	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	8
Noweda	Glucose-Monohydrat	11K16-N01	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	1108061-01	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	6
Noweda	Glucose-Monohydrat	1204044-01	6
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	6
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-02	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	4
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	9
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284206	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157002	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	3
Dextro	Glucose-Monohydrat	L0222	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
Dextro Energy GmbH/Krie...	Glucose-Monohydrat	L309212:34	1
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	13092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102411	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	130503002	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284230	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	1
gehe	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
Klenk	Glucose-Monohydrat	4298924	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	1
Kehr	Glucose-Monohydrat	12C26-N06	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A_N01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601312209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1

- 13 784 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6099 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glucose-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	58 (> 99,1379 %)	0 (< 0,8621 %)	36 416 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	204 (98,0769 %)	4 (1,9231 %)	13 784 (> 99,9964 %)

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
20031	20031	0,00	35,51
20799	20031	2,82	35,72
21274	20031	2,52	26,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glutaminsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20436-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutamicum; Acidum glutaminicum; L-Glutaminsäure

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 *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Glutaminsäure	1000110813	20436	40	AR-13-FG-001126-01
Fagron	Glutaminsäure	11130-N02	20840	40	20111103
Euro OTC	Glutaminsäure	L1211001-01	21282	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Glutaminsäure*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glutaminsäure*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glutaminsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20436	20436	0,00	77,95
20840	21282	23,87	73,82
21282	21282	0,00	79,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20823-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

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 *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21284	40	20140328
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	80	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glycin	1402022-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glycin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Glycin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20823	20823	0,00	116,18
21276	20823	14,71	113,33
21284	21534	3,22	144,72
21534	21534	0,00	145,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gramicidin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20203-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

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 *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gramicidin	11A27-N32	20203	40	AR-12-FG-006258-01
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544	40	20140418

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Gramicidin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Gramicidin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin	12I07-N03	1
Fagron	Gramicidin	B3200202	1
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Gramicidin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20203	20203	0,00	17,59
21253	21253	0,00	27,11
21544	20203	5,08	25,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Griseofulvin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20939-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

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 *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	20939	40	1401419

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Griseofulvin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Griseofulvin	09B13-N08	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Griseofulvin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Griseofulvin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	3 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20939	20939	0,00	44,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Guaifenesin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20551-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum; Guajacolglycerinäther; Guajacolum glycerinum

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 *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guaifenesin	11277411	20551	40	Ar-13-FG-008660-01
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Guaifenesin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Guaifenesin	11277411	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Guaifenesin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Guaifenesin	1212002-01	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Guaifenesin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20551	20551	0,00	64,17
21287	20551	7,28	66,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Harnstoff**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20017-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Harnstoff; Carbamidum; Kohlensäurediamid; Urea pura; Ureum

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 *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Harnstoff	82374239	20017	40	I 2009 000 301
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	80	20140519

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 325 Spektren von 124 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	12111802	7
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	2
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	8
Caelo	Harnstoff	12111804	8
Fagron	Harnstoff	13/17-B02-287602	2
Caelo	Harnstoff	13064203	10
Caelo	Harnstoff	13064206	14
Caelo	Harnstoff	12111809	10
Caelo	Harnstoff	13064217	1
Noweda	Harnstoff	11150725	4
Noweda	Harnstoff	12111807	6
Caelo	Harnstoff	12111801	6
Caelo	Harnstoff	12111823	11
Caelo	Harnstoff	12111808	10
Caelo	Harnstoff	12111820	9
Caelo	Harnstoff	11150731	2
Caelo	Harnstoff	12111828	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	12111834	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Caelo	Harnstoff	11150714	2
Gehe	Harnstoff	12111822	16
Caelo	Harnstoff	13064212	17
Caelo	Harnstoff	11150738	2
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	2
Fagron	Harnstoff	11D-13-M04	1
Caelo	Harnstoff	11150701	2
Caelo	Harnstoff	11150721	2
Caelo	Harnstoff	11150736	6
Caelo	Harnstoff	13064221	4
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Caelo	Harnstoff	12111806	4
Caelo	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	13064207	11
Caelo	Harnstoff	13064232	3
Caelo	Harnstoff	13064202	10
Caelo	Harnstoff	12111826	5
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	3
Fagron	Harnstoff	12C20-N05	2
Caelo	Harnstoff	12111810	12
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
Caelo	Harnstoff	13064215	11
Caelo	Harnstoff	13064223	6
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Caelo	Harnstoff	11150702	3
Caelo	Harnstoff	13064201	3
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Caelo	Harnstoff	10169726	2
Caelo	Harnstoff	13064213	2
Caelo	Harnstoff	13064214	6
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	3
Finze	Harnstoff	1264	1
Caelo	Harnstoff	10169731	1
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1
Caelo	Harnstoff	13064228	1
Caelo	Harnstoff	13064236	1
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	13064226	3
Caelo	Harnstoff	13064230	1
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	3
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	1
Caelo	Harnstoff	107063	1
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	2
Caelo	Harnstoff	82374179	1
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Laborchemie Apolda/Jenn...	Harnstoff	12345	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	1
Caelo	Harnstoff	11150722	2
Caelo	Harnstoff	1211808	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	1211802	1
Caelo	Harnstoff	11120725	1
Euro OTC	Harnstoff	121200701	1
Fagron	Harnstoff	13L20B03289708	1
Sino Phyto	Harnstoff	118900-0003	1
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Fagron	Harnstoff	1211822	1
Caelo	Harnstoff	1211804	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1

- 13 667 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6086 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Harnstoff* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	322 (99,0769 %)	3 (0,9231 %)	13 667 (> 99,9963 %)

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
20017	20017	0,00	63,69
20712	20017	2,70	63,76
21537	20017	23,12	62,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hartfett (601)**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20496-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hartfett (601); Adeps solidus (601); Softisan® 601

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 *Hartfett (601)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hartfett (601)	11320006	20496	40	20111123
Caelo	Hartfett (601)	13296104	20997	30	1403144
Caelo	Hartfett (601)	14099604	21488	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hartfett (601)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hartfett (601)*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hartfett (601)*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hartfett (601)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20496	21488	9,16	29,80
20997	20997	0,00	22,49
21488	21488	0,00	50,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hefen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20906-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hefen; Chromhefe 0,2%; Chrom-Hefe 0,2% Chrom; Selenhefe

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 *Hefen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Selenhefe	L1204012-01	20906	40	1403461
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1303028-01	20965	40	1403474
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 809 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 363 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hefen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Behr	Selenhefe	P-07015253	40
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	40

- 36 392 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hefen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Selenhefe	12165708	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Selenhefe	11318111	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hefen* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (50,0000 %)	40 (50,0000 %)	36 392 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20906	20906	0,00	22,84
20965	20965	0,00	27,31
21377	21377	0,00	25,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Heparin-Natrium (mind. 180I.E./mg)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20638-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium (mind. 180I.E./mg); Heparinum natricum; Natrium Heparini

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 *Heparin-Natrium (mind. 180I.E./mg)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Heparin-Natrium ...	1202002-01	20638	40	20120326
Fagron	Heparin-Natrium ...	12H30-N07	20798	40	1404230
Euro OTC	Heparin-Natrium ...	12050009-03	21294	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* (mind. 180I.E./mg). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Heparin-Natrium* (mind. 180I.E./mg).
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* (mind. 180I.E./mg).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Heparin-Natrium (mind. 180I....	1202002-01	1
Fagron	Heparin-Natrium (mind. 180I....	12H30-N07	2
Fagron	Heparin-Natrium (mind. 180I....	13G03-N13	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Heparin-Natrium* (mind. 180I.E./mg) ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	1 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20638	20798	11,81	53,75
20798	20798	0,00	45,77
21294	21294	0,00	58,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Histamindihydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20963-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum; Histaminum hydrochloricum

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 *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Histamindihydroc...	1111004-02	20963	40	1403674

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 140 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Histamindihydrochlorid	zu erfassen	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	14G16-B02-299175	100

- 36 334 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 18 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	5
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Phönix	Histamindihydrochlorid	12e29n09	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	2

- 13 974 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6167 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Histamindihydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	98 (70,0000 %)	42 (30,0000 %)	36 334 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	13 (k.A.)	5 (k.A.)	13 974 (> 99,9964 %)

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
20963	20963	0,00	92,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hyaluronsäure-Natrium-Salz**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21036-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hyaluronsäure-Natrium-Salz

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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21036	30	1403532
Euro OTC	Hyaluronsäure-Na...	L1302028-01	21074	40	20130314

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 804 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spinnrad	Hyaluronsäure-Natrium-Salz	51240342	40

- 36 426 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hyaluronsäure-Natrium-Salz* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	21 (52,5000 %)	19 (47,5000 %)	36 426 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21036	21036	0,00	27,19
21074	21036	2,59	25,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochinon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20091-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

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 *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	72811419	20091	20	F 2009 000 966
Caelo	Hydrochinon	12288505	20884	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468	40	20140122

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	14026904	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 35 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	13105402	5
Caelo	Hydrochinon	12156705	3
Anzag 22.02.2013	Hydrochinon	12288503	2
AHD	Hydrochinon	13105405	3
Caelo	Hydrochinon	11163912	4
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR	Hydrochinon	12288505	6
Caelo	Hydrochinon	12288502	1
Caelo	Hydrochinon	11163907	2
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	72265417	1
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon	14026902	1
Caelo	Hydrochinon	12156706	1

- 13 957 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6159 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrochinon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	35 (> 98,5714 %)	0 (< 1,4286 %)	13 957 (> 99,9964 %)

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
20091	20091	0,00	20,25
20884	20091	6,19	20,20
21468	20091	8,98	17,14

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrochlorothiazid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20323-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

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 *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	20323	40	Ar-12-FG-008900-01
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydrochlorothiazid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	40
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 15 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	11L01n02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1

- 13977 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6162 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrochlorothiazid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	55 (55,0000 %)	45 (45,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	15 (k.A.)	0 (k.A.)	13 977 (> 99,9964 %)

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
20323	20323	0,00	47,35
20888	20323	14,87	42,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20006-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Cortisol; Hydrocortisonum purum

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 *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortison	91050209	20006	40	I 2009 000 255
Caelo	Hydrocortison	10083801	20110	40	20100416
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	40	20131203

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	13341502	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 218 Spektren von 94 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	12167010	5
Euro OTC	Hydrocortison	pzn4914731	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	6
Fagron	Hydrocortison	11k18n01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	14
Caelo	Hydrocortison	9360908	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285472	4
Caelo	Hydrocortison	12104304	10
Caelo	Hydrocortison	11260309	4
Caelo	Hydrocortison	11260304	1
Noweda	Hydrocortison	12104303	6
Caelo	Hydrocortison	11260303	2
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	11273703	1
Caelo	Hydrocortison	13069501	7
Caelo	Hydrocortison	13069507	4
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	12104306	10
Caelo	Hydrocortison	11260308	4
Caelo	Hydrocortison	10340502	2
Caelo	Hydrocortison	133341502	1
Anzag 09.01.2013	Hydrocortison	12104307	11
AHD, 02,12,13	Hydrocortison	12104309	2
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	9
Caelo	Hydrocortison	12119304	2
Caelo	Hydrocortison	12167007	8
Caelo	Hydrocortison	13341501	1
Fagron	Hydrocortison	11/19-N03	1
Caelo	Hydrocortison	13155605	1
Anzag ek:10.01EUR 18.07.12	Hydrocortison	1107005-03	7
Anzag 14.12.12 ek:10,01	Hydrocortison	1202032-01	3
Caelo	Hydrocortison	12167001	7
xxx	Hydrocortison	911Q-01719	1
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Anzag	Hydrocortison	11260305	2
Caelo	Hydrocortison	12104308	6
Caelo	Hydrocortison	12119303	4
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Caelo	Hydrocortison	13069509	1
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	3
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	2
Caelo	Hydrocortison	11273704	1
Caelo	Hydrocortison	13155601	2
Caelo	Hydrocortison	11098413	1
Fagron	Hydrocortison	11L09-N09	1
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	9271205	1
Caelo	Hydrocortison	13341504	1
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Caelo	Hydrocortison	13069505	1
Caelo	Hydrocortison	13155602	4
Caelo	Hydrocortison	13155614	1
Caelo	Hydrocortison	10282208	1
Caelo	Hydrocortison	13069506	3
Caelo	Hydrocortison	13155603	1
Caelo	Hydrocortison	13069510	2
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	4
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1
Caelo	Hydrocortison	13069502	3
Caelo	Hydrocortison	13341502	2
Caelo	Hydrocortison	13341510	1
Caelo	Hydrocortison	12104301	1
Caelo	Hydrocortison	11L09-N06	1
Caelo	Hydrocortison	11260302	1
Caelo	Hydrocortison	13155604	1
Caelo	Hydrocortison	13341511	1
Kehr	Hydrocortison	1219304	1
Großhandel	Hydrocortison	11L09-N06	2
Caelo	Hydrocortison	11260307	1
Fagron	Hydrocortison	11D07-N02	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	2
Fagron	Hydrocortison	11K18-N01	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Caelo	Hydrocortison	2402211719	1

- 13 774 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6097 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrocortison* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	202 (92,6606 %)	16 (7,3394 %)	13 774 (> 99,9964 %)

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
20006	20006	0,00	57,69
20110	20006	22,20	40,53
21293	20006	11,15	55,89
21461	20006	12,99	47,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortisonacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20010-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetat; Hydrocortisonum aceticum

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 *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortisonace...	82833159	20010	40	I 2009 000 259
Caelo	Hydrocortisonace...	11263917	20602	40	20110920
Euro OTC	Hydrocortisonace...	1209003-01	21295	40	20121108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydrocortisonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 261 Spektren von 106 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	22
FARGON	Hydrocortisonacetat	12k15-n04	1
Herbasinica	Hydrocortisonacetat	13291707	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	8
Herbasinica	Hydrocortisonacetat	12182403	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	5
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263914	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	11263912	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	5
Noweda	Hydrocortisonacetat	11F24-N12	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098611	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008404	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	HCA003/0611	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1107004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263907	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	3
EuRho	Hydrocortisonacetat	1107004-03	4
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12330103	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	10083911	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	2
Anzag 01.02.2013	Hydrocortisonacetat	1112031-02	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182405	18
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20220911-3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301913	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1209003-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263911	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	13291708	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	11098607	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1233015	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	110700403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1315503	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	11263906	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	1233016	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008411	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	1
Großhandel	Hydrocortisonacetat	157000	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1

- 13 731 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6089 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrocortisonacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	228 (87,3563 %)	33 (12,6437 %)	13 731 (> 99,9964 %)

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
20010	20010	0,00	45,04
20602	20010	5,96	39,56
21295	20010	10,51	37,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydrocortisonbutyrat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21531-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonbutyrat; Hydrocortison 17-butytrat; Hydrocortisoni butyras micronisatum

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 *Hydrocortisonbutyrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonbut...	13I26-N01	21531	70	AR-15-FG-000944-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonbutyrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrocortisonbutyrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydrocortisonbutyrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21531	21531	0,00	21,60

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20070-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulosum G 300; Hydroxyethylcellulosum H 300; Hydroxyethylcellulosum HX; Hyetellose HX; Natrosol® 250 G Pharm; Natrosol® 250 HX Pharm; Tylose® H 300

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 *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell...	92634449	20070	20	F 2009 000 983
Caelo	Hydroxyethylcell...	9300502	20082	20	F 2009 000 982
Caelo	Hydroxyethylcell...	12249204	20791	40	20120830
Euro OTC	Hydroxyethylcell...	1110024-04	20792	40	20120110
Caelo	Hydroxyethylcell...	3936475	20862	20	20121001
Fagron	Hydroxyethylcell...	13H22-N11	20908	40	20130826
Caelo	Hydroxyethylcell...	13378506	21365	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 126 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 363 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Hydroxyethylcellulose (300 m...	zu erfassen	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1101022-02	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 229 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 73 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen* (300 / 9000 mPa · s).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	7
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	5
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156907	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156901	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249204	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266305	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186202	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	10019408	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-02	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-01	5
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156902	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156915	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11186221	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	14
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	6
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11266316	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	9
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304620	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111024-02	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	13
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304619	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249205	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1113E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	213I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249216	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153506	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	5012I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274710	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13182702	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12C02-N06	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369713	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378508	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13d26-n16	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304601	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-02	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378502	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378515	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12345	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369717	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	4512I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04-336431909	1
Alliance Healthcare/Hed...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110505401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13040008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11304614	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002403	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	110024-02	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	211112PML01	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	122492014	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12A09-N06	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	314Q3301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406212528	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	2402212528	1

- 13 763 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6106 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	220 (> 99,7727 %)	0 (< 0,2273 %)	40 126 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	220 (96,0699 %)	9 (3,9301 %)	13 763 (> 99,9964 %)

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
20070	20070	0,00	68,80
20082	20082	0,00	66,87
20791	20082	8,70	71,86
20792	20082	3,57	68,45
20862	20082	10,26	73,36
20908	20082	4,50	66,33
21365	21365	0,00	67,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20686-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s); Klucel GF®

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 *Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxypropylcel...	12093107	20686	40	1402049

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s).
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s).
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hydroxypropylcellulose* (300 mPa · s) ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20686	20686	0,00	12,91

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ibuprofen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20205-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

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 *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ibuprofen	9111410	20205	35	AR-12-FG-002701-01
Caelo	Ibuprofen	11352219	20774	40	20120124
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 115 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 231 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ibuprofen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ibuprofen	13105108	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ibuprofen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
Fagron	Ibuprofen	1012039-02	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ibuprofen* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	115 (> 99,5652 %)	0 (< 0,4348 %)	40 231 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	34 (85,0000 %)	6 (15,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20205	20205	0,00	28,74
20774	21248	8,35	30,99
21248	21248	0,00	30,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Indigocarmin I**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20592-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Indigocarmin I; E 132

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 *Indigocarmin I* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Indigocarmin I	12C16-N04	20592	40	zu erfassen
Fagron	Indigocarmin I	13K12-N01	21267	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indigocarmin I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Indigocarmin I*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Indigocarmin I*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Indigocarmin I	5093143	1
Fagron	Indigocarmin I	11F09-N06	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Indigocarmin I* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20592	20592	0,00	54,57
21267	21267	0,00	64,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Indometacin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20720-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

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 *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	20720	40	1402050
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	21327	40	20120521

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Indometacin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Indometacin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Indometacin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20720	20720	0,00	56,79
21327	20720	7,83	55,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Inositol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20420-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Inositol; Inositolum; myo-Inositol; myo-Inositolum

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 *Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Inositol	1011028-01	20420	40	AR-12-FG-009055-01
Euro OTC	Inositol	1206032-01	21280	40	20120814

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Inositol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Inositol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Inositol	L13090200	1
Euro OTC	Inositol	1304009-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Inositol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20420	20420	0,00	58,11
21280	20420	6,28	56,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Iodoform**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20094-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium; Jodoform; Jodoformium

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 *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Iodoform	9357608	20094	60	F 2010 000 148
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113
Caelo	Iodoform	12283206	21297	40	20130709

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 206 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Iodoform*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 44 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Iodoform	10320402	1
Noweda	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12070606	1
Caelo	Iodoform	10120202	1
Caelo	Iodoform	12070605	1
Anzag ek: 7,28EUR	Iodoform	12070102	1
Caelo	Iodoform	12283202	2
Caelo	Iodoform	12070502	2
Caelo	Iodoform	12150902	3
Caelo	Iodoform	12150908	3
Caelo	Iodoform	12283307	1
Caelo	Iodoform	12150905	2
Fagron	Iodoform	12E30-N01	1
Caelo	Iodoform	12070602	2
Caelo	Iodoform	12070303	1
Caelo	Iodoform	12070601	4
Caelo	Iodoform	12150907	3
Caelo	Iodoform	12070608	1
Caelo	Iodoform	12150903	2
Caelo	Iodoform	12150910	1
Caelo	Iodoform	12283206	1
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Caelo	Iodoform	12283304	1
Caelo	Iodoform	12283201/311152	1
Kehr	Iodoform	2070602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	12070402	1
Caelo	Iodoform	12283201	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Iodoform	12070501	3

- 13 948 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6148 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Iodoform* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	140 (> 99,6429 %)	0 (< 0,3571 %)	40 206 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	42 (95,4545 %)	2 (4,5455 %)	13 948 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20094	20094	0,00	91,70
21278	20094	8,21	95,48
21297	20094	9,48	97,23

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ipratropiumbromid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20911-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum; Ipratropium bromatum

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 *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ipratropiumbromid	12C15-N01	20911	40	1403675
Fagron	Ipratropiumbromid	12K01-N08	21272	40	20121025

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ipratropiumbromid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ipratropiumbromid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ipratropiumbromid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20911	20911	0,00	46,34
21272	20911	9,84	49,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Isosorbiddinitrat 40%**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20213-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%; Isosobidum dinatricum 40%

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 *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Isosorbiddinitra...	10L09-N10	20213	40	AR-12-FG-003632-01
Fagron	Isosorbiddinitra...	12F08-N04	20891	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitra...	13D15-N02	21347	39	20130410

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 227 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Isosorbiddinitrat 40%*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 60 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Isosorbiddinitrat 40%	11F20-n05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	4
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	10G15-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Phönix 22.11.2012	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	1
Phönix, 25.09.2013	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	5
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	PN:1370-240409	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	3
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-No2	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08N04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2405210009	1

- 13 932 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6147 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Isosorbiddinitrat 40%* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	119 (> 99,5798 %)	0 (< 0,4202 %)	40 227 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	51 (85,0000 %)	9 (15,0000 %)	13 932 (> 99,9964 %)

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
20213	20213	0,00	62,68
20891	20213	17,84	60,52
21347	20213	11,38	61,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20618-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumacetat; Kalii acetat; Kalium aceticum

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 *Kaliumacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Kaliumacetat	1112007	20618	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kaliumacetat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumacetat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20618	20618	0,00	63,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumcitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20021-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras; Kalium citricum

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 *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	20021	60	I 2009 000 299
Caelo	Kaliumcitrat	11102206	20502	40	AR-13-FG-005751-01
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	20655	40	20111201
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452	40	20130926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 166 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 62 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
r	Kaliumcitrat	zu erfassen	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1204016-01	40
Caelo	Kaliumcitrat	83305269	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	20

- 36 412 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 83 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Caelo	Kaliumcitrat	1234	4
Euro OTC	Kaliumcitrat	1204016-01	6
Caelo	Kaliumcitrat	12299207	5
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	7
Euro OTC	Kaliumcitrat	1306032-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	2
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	3
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	2
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	1
Caelo	Kaliumcitrat	10067413	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135907	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1211006-01	2
Caelo	Kaliumcitrat	12299201	2
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135311	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	1
Klenk	Kaliumcitrat	11102219	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320203	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1209005-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320213	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135301	2
Erika apotheke	Kaliumcitrat	12135306	2
Phönix	Kaliumcitrat	12135310	4
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320202	1
Caelo	Kaliumcitrat	13080604	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	1
Caelo	Kaliumcitrat	70913Kaci	1
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1

- 13 909 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6137 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumcitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	40 166 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	62 (> 99,1935 %)	0 (< 0,8065 %)	36 412 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	79 (95,1807 %)	4 (4,8193 %)	13 909 (> 99,9964 %)

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
20021	20021	0,00	67,13
20502	20502	0,00	67,86
20655	20021	13,46	67,25
21452	20502	7,38	67,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumhydrogentartrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20509-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii hydrogentartras; Kalium bitartaricum

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 *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumhydrogenta...	11127421	20509	40	AR-13-FG-006332-01
Caelo	Kaliumhydrogenta...	11345805	20772	40	20120103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127402	30
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	30

- 36 294 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030002	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumhydrogentartrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	36 294 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20509	20509	0,00	44,45
20772	20509	2,58	44,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20782-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus; Tartarus natronatus

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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumnatriumtar...	12030207	20782	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtar...	13216605	20998	30	1404530

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20782	20998	4,86	36,47
20998	20998	0,00	37,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20419-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumorotat-Dihydrat; Kalii orotas; Kalium oroticum

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 *Kaliumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Kaliumorotat-Dih...	1000070227	20419	40	AR-12-FG-009684-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kaliumorotat-Dihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumorotat-Dihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumorotat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20419	20419	0,00	182,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kaliumsorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20020-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas; Kalium sorbinicum

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 *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	90877159	20020	70	I 2009 000 305
Caelo	Kaliumsorbat	9305602	20077	20	F 2009 000 985
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	20453	40	AR-13-FG-000830-01
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444	40	20130813

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 176 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 44 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	123456	2
Caelo	Kaliumsorbat	123434	1
Caelo	Kaliumsorbat	123454	1
Caelo	Kaliumsorbat	90877159	20
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	20

- 36 430 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 93 Spektren von 73 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	12059905	3
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065216	5
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	7
spinnrad gmbh	Kaliumsorbat	1111331023	1
Noweda	Kaliumsorbat	12211107	11
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2
Caelo	Kaliumsorbat	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbat	10012210	2
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	6
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	9
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059909	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	4
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	8
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	3
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
RFI Food Ingredients	Kaliumsorbat	2006383927	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	912331023	2
Caelo	Kaliumsorbat	1221101	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211123	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	1
Caelo	Kaliumsorbat	1221107	1
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	2
Caelo	Kaliumsorbat	12059908	1
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1901211748	1

- 13 899 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6142 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumsorbat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	40 176 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	44 (> 98,8636 %)	0 (< 1,1364 %)	36 430 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	93 (> 99,4624 %)	0 (< 0,5376 %)	13 899 (> 99,9964 %)

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
20020	20020	0,00	34,91
20077	20077	0,00	33,51
20453	20453	0,00	38,44
21444	20020	6,70	37,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kaliumtartrat-Hemihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20999-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartras hemihydricus; Kalium tartaricum

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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumtartrat-He...	13331101	20999	30	1403536
Caelo	Kaliumtartrat-He...	13331104	21440	40	20131002

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331104	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kaliumtartrat-Hemihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20999	20999	0,00	44,06
21440	20999	4,01	42,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kampfer**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20028-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kampfer; Campher; Camphora

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 *Kampfer* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kampfer	82383109	20028	40	I 2009 000 293
Euro OTC	Kampfer	2906016-02	20189	40	AR-12-FG-004455-01
Euro OTC	Kampfer	1106007-02	20328	40	20110701

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kampfer*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kampfer	11074503	40
Euro OTC	Kampfer	1406029-01	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 105 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 50 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kampfer*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kampfer	1210030-01	8
Euro OTC	Kampfer	1303013-01	4
Euro OTC	Kampfer	1202021-01	6
Euro OTC	Kampfer	1210030-02	3
Caelo	Kampfer	11286905	4
Caelo	Kampfer	13108110	1
sanacorp	Kampfer	11074501	1
Caelo	Kampfer	12054107	5
Caelo	Kampfer	12054141	4
Caelo	Kampfer	12344905	4
Caelo	Kampfer	444A100826	1
Euro OTC	Kampfer	1101029-02	1
Fagron	Kampfer	11H30-N15	2
Fagron	Kampfer	12D23-N03	2
AHD, 30.10.2013	Kampfer	747564	1
Caelo	Kampfer	13108106	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kampfer	2811Q-01221	1
Fagron	Kampfer	12B14-N09	1
Caelo	Kampfer	120564113	1
Caelo	Kampfer	12054142	3
xxx	Kampfer	709E-01221	1
Fagron	Kampfer	690442	1
Caelo	Kampfer	11032035	4
Euro OTC	Kampfer	1202021	1
Euro OTC	Kampfer	113Q-01221	1
Fagron	Kampfer	11K23-N04	1
Caelo	Kampfer	11286910	1
Caelo	Kampfer	12243701	1
Caelo	Kampfer	11074509	1
Euro OTC	Kampfer	1303013-02	10
Caelo	Kampfer	13205502	1
Caelo	Kampfer	11032023	1
Fagron	Kampfer	12G02-N09	2
Caelo	Kampfer	11286909	2
Caelo	Kampfer	12228206	1
Caelo	Kampfer	12054114	1
Caelo	Kampfer	12054151	2
Euro OTC	Kampfer	1101029-02/Ch241011	1
Caelo	Kampfer	12054124	2
Caelo	Kampfer	12228205	1
Galke	Kampfer	23624	1
Caelo	Kampfer	12054143	1
Caelo	Kampfer	13205511	1
Caelo	Kampfer	12054149	4
Caelo	Kampfer	13205501	2
Gehe	Kampfer	10L08-N06	1
GEHE	Kampfer	12K17-N09	1
Caelo	Kampfer	11032025	1
Caelo	Kampfer	12054105	1
Euro OTC	Kampfer	1106007-02	1

- 13 887 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6126 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kampfer* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	101 (96,1905 %)	4 (3,8095 %)	13 887 (> 99,9964 %)

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
20028	20028	0,00	48,25
20189	20189	0,00	44,01
20328	20189	11,81	46,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketaminhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20278-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum hydrochloricum

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 *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ketaminhydrochloro...	11A27-N13	20278	40	20110204
Fagron	Ketaminhydrochloro...	13H19-N01	21044	30	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ketaminhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ketaminhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ketaminhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20278	21044	34,09	76,70
21044	21044	0,00	61,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoconazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20688-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

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 *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	12171007	20688	40	1401554
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	20699	40	20120123
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514	40	20130613

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketoconazol	10J18-N07	40
Caelo	Ketoconazol	13179612	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 16 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ketoconazol	12171007	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	2
Caelo	Ketoconazol	12171008	1
Caelo	Ketoconazol	12300407	2
Phönix	Ketoconazol	13179602	3
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Caelo	Ketoconazol	13179606	2
Caelo	Ketoconazol	13179610	1

- 13 976 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6165 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ketoconazol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	50 (83,3333 %)	10 (16,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	16 (k.A.)	0 (k.A.)	13 976 (> 99,9964 %)

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
20688	20688	0,00	58,64
20699	20688	9,49	60,79
21514	20688	5,91	63,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kolophonium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20627-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kolophonium; Colophonium

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 *Kolophonium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kolophonium	10147506	20627	40	1402095

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kolophonium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kolophonium*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kolophonium*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kolophonium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20627	20627	0,00	25,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20260-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kreatin; Creatin Monohydrat

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 *Kreatin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
DKSH Switzerl...	Kreatin	921831	20260	30	20130813
kreatin GmbH	Kreatin	300331	20806	45	1405615

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 75 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 271 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
kreatin GmbH	Kreatin	300331	5

- 36 469 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kreatin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kreatin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	75 (> 99,3333 %)	0 (< 0,6667 %)	40 271 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	36 469 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20260	20806	20,15	41,44
20806	20806	0,00	41,58

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kupferorotat-Dihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20411-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kupferorotat-Dihydrat; Cupri orotas dihydricum; Cuprum oroticum dihydricum

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 *Kupferorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Kupferorotat-Dih...	09F15-N01	20411	30	20090728
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	20413	40	20100928
Euro OTC	Kupferorotat-Dih...	2106001Z-01	20617	40	20100928
k.A	Kupferorotat-Dih...	CH-565313	21111	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kupferorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 196 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kupferorotat-Dihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kupferorotat-Dihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kupferorotat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	150 (> 99,6667 %)	0 (< 0,3333 %)	40 196 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20411	21111	49,56	111,12
20413	21111	23,53	116,09
20617	21111	21,84	117,52
21111	21111	0,00	114,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lactose-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20029-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum; Milchzucker; Saccharum Lactis

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 *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	83278189	20029	40	I 2009 000 290
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	20685	40	20120606
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21525	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21526	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40	20140207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lactose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 178 Spektren von 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 84 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	Lactose-Monohydrat	12139910	3
GEHE	Lactose-Monohydrat	12021508	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336815	12
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-02	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139915	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	3
Noweda	Lactose-Monohydrat	1106022-02	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021507	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bahnhof-Apotheke Kempten	Lactose-Monohydrat	120808	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909	3
Phönix	Lactose-Monohydrat	13299102	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1
Anzag 29.11.12 ek:7,51	Lactose-Monohydrat	12139914	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	6
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	1
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-02	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	11120220-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299106	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336804	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299112	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336803	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219217	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	30912HML01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13088R	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13096R	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11H04-N04	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1

- 13 814 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6094 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lactose-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	177 (99,4382 %)	1 (0,5618 %)	13 814 (> 99,9964 %)

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
20029	20029	0,00	77,29
20685	20029	3,69	77,01
21525	20029	3,80	76,30
21526	20029	5,39	74,84
21529	20029	2,94	77,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Levocarnitin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20357-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitium

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 *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	1106012-02	20357	40	Ar-12-FG-009574-01
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	20809	40	20121130
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	20818	40	20120830

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Levocarnitin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Levocarnitin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Levocarnitin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	50 (83,3333 %)	10 (16,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20357	20357	0,00	55,61
20809	20357	11,84	40,48
20818	20357	11,63	46,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutathione**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20366-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutathione

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 *L-Glutathione* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	L-Glutathione	WE-11020045	20366	40	Ar-12-FG-007114-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutathione*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 L-*Glutathione*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 L-*Glutathione*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Glutathione	11E02-N08	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 L-*Glutathione* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	1 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20366	20366	0,00	48,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20942-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

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 *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lidocain	13H05-N05	20942	40	1401378
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640	40	20131118
Caelo	Lidocain	13352411	21673	40	20131115

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Lidocain	zu erfassen	40
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	20
Caelo	Lidocain	13352411	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 52 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	12163811	2
Noweda	Lidocain	5308e-07003	1
Fagron	Lidocain	12I12-N06	1
Fagron	Lidocain	312/1	1
Fagron	Lidocain	11K17-N03	3
Sanacorp	Lidocain	12H16-N05	4
Caelo	Lidocain	12163802	1
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12294412	4
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	3
Fagron	Lidocain	13B27-N04	2
Fagron	Lidocain	11D28-N12	1
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Fagron	Lidocain	11C09-N07	1
Fagron	Lidocain	12/21-N06	1
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	12E30-N10	1
Caelo	Lidocain	9205919	1
Caelo	Lidocain	12163804	2
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
Caelo	Lidocain	12163813	1
Fagron	Lidocain	13H05-N050115/280	1
Fagron	Lidocain	12c8-n11	1
Caelo	Lidocain	12163801	5
Caelo	Lidocain	12294405	3
Caelo	Lidocain	12294411	1
Fagron	Lidocain	13B27N04	1
Fagron	Lidocain	12h16_n05	1
Fagron	Lidocain	12C08-N11	1
Fagron	Lidocain	214U-03584	1

- 13 940 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6145 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lidocain* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	70 (87,5000 %)	10 (12,5000 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	51 (98,0769 %)	1 (1,9231 %)	13 940 (> 99,9964 %)

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
20942	20942	0,00	60,55
21640	20942	26,67	63,64
21673	20942	24,80	59,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lidocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20093-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid; Lidocaini hydrochloridum; Lidocainum hydrochloricum; Xylocain®-hydrochlorid-

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 *Lidocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocainhydrochl...	90547399	20093	20	F 2009 000 967
Caelo	Lidocainhydrochl...	12135511	20882	40	20120615

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 286 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lidocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 126 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid	113002905	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-02	17
Noweda	Lidocainhydrochlorid	11/19-N06	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-01	21
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135503	4
EuRho/Phoenix	Lidocainhydrochlorid	1108017-02	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid	11H18-N01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1103034-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	72702128	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	8F26-N07	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118803	3
Phönix	Lidocainhydrochlorid	1202035-03	6
Fiebig 04.7.13 EK 4,54	Lidocainhydrochlorid	12135511	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12135508	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176103	6
Fagron	Lidocainhydrochlorid	14B12-B03-292214	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12H09-N08	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	120203502	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176101	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118808	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	20131010-4	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	LIb-20-11-001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	11302902	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035-1	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid	1108017-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202034-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176109	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12C05-N02	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118812	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035/02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	12176102	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	1403025-01	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid	12E14-N04	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	9B3M1L2F0118	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13F07-N06	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13343002	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid	1403025-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid	13118807	2
Alliance Health 08.03.2...	Lidocainhydrochlorid	1010024-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid	13L18-B11-286903	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2810029-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	120203501	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid	2213U01775	1

- 13 866 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6133 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lidocainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	40 286 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	51 (85,0000 %)	9 (15,0000 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	120 (95,2381 %)	6 (4,7619 %)	13 866 (> 99,9964 %)

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
20093	20093	0,00	59,26
20882	20093	15,78	54,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Isoleucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21045-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin; Isoleucinum

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 *L-Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Isoleucin	13E02_B01-286930	21045	30	1403154
Fagron	L-Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21535	80	20121121
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	21581	40	20121121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 156 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	20
Euro OTC	L-Isoleucin	L1211010-02	20

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Isoleucin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Isoleucin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	40 156 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21045	21045	0,00	26,94
21332	21045	4,69	27,06
21535	21045	8,17	22,92
21581	21045	13,91	23,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lithiumorotat-Monohydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21055-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricum

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 *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Lithiumorotat-Mo...	13J04-N01	21055	30	1405616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 316 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lithiumorotat-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	10F25-N01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lithiumorotat-Monohydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	0RL00212	1
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	13J04-N01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lithiumorotat-Monohydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	40 316 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
21055	21055	0,00	88,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20970-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin; Leucinum

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 *L-Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	21612	40	20130320

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	L-Leucin	09D27-N04	40
Euro OTC	L-Leucin	1302013-01	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Leucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Leucin	1312032-01	1
Fargon	L-Leucin	8160410903	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Leucin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	41 (68,3333 %)	19 (31,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20970	20970	0,00	29,07
21612	20970	8,55	30,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21661-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin; Phenylalanin; Phenylalaninum

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 *L-Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	21661	40	1501656
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	21681	40	20130111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	L-Phenylalanin	14088304	20
Euro OTC	L-Phenylalanin	1212014-03	20

- 36 434 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Phenylalanin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Phenylalanin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21661	21661	0,00	59,46
21681	21661	22,02	63,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21034-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin; L-Proline; Prolin; Prolinum

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 *L-Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21034	30	1403153
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-02	21075	40	1403153

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *L-Prolin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Behr	L-Prolin	P-07014859	40
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-01	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Prolin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	L-Prolin	L1210046-03	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *L-Prolin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
21034	21034	0,00	45,53
21075	21075	0,00	45,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20734-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin; Threonine; Threoninum

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 *L-Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	L-Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580
Euro OTC	L-Threonin	1210027-01	21033	30	1403152

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 L-Threonin.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 L-Threonin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	L-Threonin	2114720407	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 L-Threonin ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20734	20734	0,00	84,92
21033	21033	0,00	73,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20385-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; L-Lysin HCl; L-Lysinhydrochlorid Inf.; Lysini hydrochloridum; Lysini hydrochloridum Inf.

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 *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	L1103041-01	20385	40	AR-12-FG-007558-01
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lysinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Behr	Lysinhydrochlorid	P-07014932	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lysinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lysinhydrochlorid	2167210405	1
AHD	Lysinhydrochlorid	L1304015-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lysinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 1,2500 %)	40 (> 98,7500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	2 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20385	20385	0,00	101,95
20735	20735	0,00	32,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 1500**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20112-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyäthylenglycolum 1500

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 *Macrogol 1500* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 1500	10037704	20112	60	20100216
Caelo	Macrogol 1500	12324607	20977	40	1403323

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	10037704	10

- 36 464 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Macrogol 1500*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	13140906	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1103017-02	1
Caelo	Macrogol 1500	10105905	1
Caelo	Macrogol 1500	12109409	2
Caelo	Macrogol 1500	11056504	1
Caelo	Macrogol 1500	13140902	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1304023-01	2
Caelo	Macrogol 1500	13140901	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1

- 13 981 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6167 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Macrogol 1500* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	36 464 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	11 (k.A.)	0 (k.A.)	13 981 (> 99,9964 %)

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
20112	20977	25,78	69,42
20977	20977	0,00	57,33

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 4000**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20690-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyäthylenglycolum 4000

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 *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	40	zu erfassen
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	30	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 156 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 4000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrolog 4000	10059103	70
Fagron	Macrolog 4000	10L02-N05	15
Fagron	Macrolog 4000	10H03-N03	15

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 67 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 4000*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrolog 4000	12149115	1
Caelo	Macrolog 4000	12074114	2
Caelo	Macrolog 4000	12361506	4
Caelo	Macrolog 4000	12074116	2
Euro OTC	Macrolog 4000	1010023-02	1
Fagron	Macrolog 4000	12A12-N07	1
Fagron	Macrolog 4000	12C29-N15	1
Caelo	Macrolog 4000	11172308	1
Caelo	Macrolog 4000	11172319	1
Caelo	Macrolog 4000	13356602	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	2
Caelo	Macrogol 4000	12149113	1
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Caelo	Macrogol 4000	12361518	2
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Noweda	Macrogol 4000	12361502	2
Noweda	Macrogol 4000	13136003	1
Noweda	Macrogol 4000	12361512	3
Caelo	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	13136011	2
Caelo	Macrogol 4000	12074109	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2
Caelo	Macrogol 4000	11I05-N11	1
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Caelo	Macrogol 4000	13136009	2
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	1
Caelo	Macrogol 4000	12361513	1
Caelo	Macrogol 4000	13136001	3
Caelo	Macrogol 4000	13356617	3
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-N08	1
Caelo	Macrogol 4000	13356601	1
Gehe	Macrogol 4000	1219-N13	1
Caelo	Macrogol 4000	13136016	1
Caelo	Macrogol 4000	13356611	2
Fagron	Macrogol 4000	12I20-N03	1
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1

- 13 925 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6132 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Macrogol 4000* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	40 156 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	67 (> 99,2537 %)	0 (< 0,7463 %)	13 925 (> 99,9964 %)

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
20690	20690	0,00	24,37
20692	20692	0,00	43,93
20975	20975	0,00	41,80
21065	20690	3,98	28,10
21357	20690	7,95	26,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 6000 Pulver, fein**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **20485-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 6000 Pulver, fein; Macrogola 6000 plv.; Polyethylenglycolum 6000 plv.

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 *Macrogol 6000 Pulver, fein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Macrogol 6000 Pu...	12A19-N02	20485	40	AR-13-FG-008919-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 6000 Pulver, fein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Macrogol 6000 Pulver, fein*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Macrogol 6000 Pulver, fein*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Macrogol 6000 Pulver, fein* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20485	20485	0,00	20,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesium(hydrogen)citrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20016-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesium(hydrogen)citrat; Magnesii hydrogenocitras hydricus; Magnesium hydrogenocitricum; Magnesiumcitrat, wasserhaltiges; Wasserhaltiges Magnesiumhydrogencitrat

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 *Magnesium(hydrogen)citrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesium(hydrog...	90396239	20016	80	I 2009 000 309
Caelo	Magnesium(hydrog...	11372907	20595	40	20120105
Euro OTC	Magnesium(hydrog...	1110026-02	20599	40	1402474
Caelo	Magnesium(hydrog...	13389102	21445	40	20131205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1048115	40
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	90396239	20
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389102	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 127 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium(hydrogen)citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1202034-01	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1311003-01	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1211033-01	1
GEHE	Magnesium(hydrogen)citrat	1110026-02	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368004	4
Heidelberger/Noweda	Magnesium(hydrogen)citrat	1070876-2	1
Noweda	Magnesium(hydrogen)citrat	10163306	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12A30-N30	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12A30-N03	2
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	10D28-N22	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11372901	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175802	6
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1208006-01	2
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1306034-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233906	8
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368003	8
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	130603402	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1079474	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1077866	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesium(hydrogen)citrat	1078434	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233913	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11044103	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13B22-N03	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233901	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368014	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238004	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175810	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11193104	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175807	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13194601	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368011	7
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389106	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233911	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368005	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13389103	7
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1306034-02	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12368002	2
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	133233907	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	13K11-B02-288161	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238012	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238002	6
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12G10-N01	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12H28-N11	4
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	121033-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233907	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	13233904	3
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11372902	1
Fagron	Magnesium(hydrogen)citrat	12H28-N03	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12238003	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	11193115	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	1137199	1
Kehr	Magnesium(hydrogen)citrat	12080206-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	411052-2-P	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	1137291	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1211033-02	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	1010003-01	1
Caelo	Magnesium(hydrogen)citrat	12175804	1
Euro OTC	Magnesium(hydrogen)citrat	2114M1829	1

- 13 865 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6118 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesium(hydrogen)citrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	126 (99,2126 %)	1 (0,7874 %)	13 865 (> 99,9964 %)

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
20016	20016	0,00	59,92
20595	20016	3,11	56,10
20599	20599	0,00	59,58
21445	20016	4,84	53,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20812-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii aspartas tetrahydricus; Magnesium asparticum tetrahydricum

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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumhydroge...	1204014-01	20812	40	1404588

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021-01	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te...	1012021	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	41 (51,2500 %)	39 (48,7500 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20812	20812	0,00	85,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20429-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii orotas; Magnesium oroticum

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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Pharmorgana	Magnesiumorotat-...	1000135398	20429	40	Ar-13-FG-003523-01
Euro OTC	Magnesiumorotat-...	1109034-01	20531	40	20111130

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	2
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumorotat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20429	20429	0,00	123,60
20531	20429	37,70	131,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesiumstearat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20707-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas; Magnesium stearinicum

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 *Magnesiumstearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	70	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 196 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Magnesiumstearat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumstearat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Magnesiumstearat	13D11-N08	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magnesiumstearat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	150 (> 99,6667 %)	0 (< 0,3333 %)	40 196 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20707	21084	14,47	62,67
21084	21084	0,00	50,99
21117	21084	23,23	69,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Maltodextrin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20709-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Maltodextrin; Maltodextrinum

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 *Maltodextrin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Berco	Maltodextrin	445-11	20709	40	1403228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Maltodextrin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
softline	Maltodextrin	940PLV-643	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	3
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1
Berco	Maltodextrin	1os945-3	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Maltodextrin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 1,2500 %)	40 (> 98,7500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	1 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20709	20709	0,00	14,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mannit**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20118-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mannit; Mannazucker; Mannitol; Mannitolum

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 *Mannit* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mannit	9204712	20118	30	20090814
Caelo	Mannit	10100026	20130	40	20100427
Caelo	Mannit	12305723	20980	40	1402329

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 696 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannit	9204712	10

- 36 354 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 197 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannit*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannit	1305043-01	6
Caelo	Mannit	11219101	4
Noweda	Mannit	11219115	2
Noweda	Mannit	12105405	3
Caelo	Mannit	12305725	11
Noweda	Mannit	12105421	8
Caelo	Mannit	13189203	5
Noweda	Mannit	11219124	3
Caelo	Mannit	12305709	12
EuRho	Mannit	1104028-03	3
Euro OTC	Mannit	1205016-01	11
Euro OTC	Mannit	1205016-02	8
Noweda	Mannit	11219138	1
Noweda	Mannit	12105404	4
Caelo	Mannit	12305724	2
Caelo	Mannit	12105433	5
Caelo	Mannit	11219114	3
Caelo	Mannit	12305710	12
Caelo	Mannit	10100026	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannit	10293140	1
Euro OTC	Mannit	1110009-01	5
Phönix	Mannit	1211034-02	9
Phönix	Mannit	120501602	2
stumpf	Mannit	1104028-02	1
Euro OTC	Mannit	1211034-01	9
Phönix	Mannit	12305723	3
Euro OTC	Mannit	1205016	1
Fagron	Mannit	12J26-N15	1
Caelo	Mannit	12105420	5
Euro OTC	Mannit	1110009-02	3
Caelo	Mannit	13189215	3
Anzag	Mannit	111000902	1
Fagron	Mannit	12K28-N01	1
Caelo	Mannit	20151012-2	1
Fagron	Mannit	11L19-N15	1
Caelo	Mannit	11219122	1
Euro OTC	Mannit	1305043-02	5
Caelo	Mannit	13189201	4
Fagron	Mannit	12E24-N08	1
Euro OTC	Mannit	1310004-01	2
Euro OTC	Mannit	1310004-02	1
Caelo	Mannit	12305740	1
Euro OTC	Mannit	130504301	1
Caelo	Mannit	9204719	2
Caelo	Mannit	13189207	3
Caelo	Mannit	13189208	2
Caelo	Mannit	11308807	2
Caelo	Mannit	11219121	1
Euro OTC	Mannit	17/14	1
Caelo	Mannit	13189203-3566412081	1
Caelo	Mannit	12305725-3444311112	1
Caelo	Mannit	12105403	2
Fagron	Mannit	170980-0002	1
Euro OTC	Mannit	1404034-02	1
Caelo	Mannit	12105438	3
Gehe	Mannit	110009-02	1
Phönix	Mannit	12051601	1
Klenk	Mannit	110402803	1
Euro OTC	Mannit	121103401	1
Fagron	Mannit	1302c005	1
Phagron	Mannit	1302C004-279405	1
Caelo	Mannit	11003611	1

- 13 789 Spektren von 184 *Apo-Ident*-Kunden aus 6113 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mannit* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	194 (98,4772 %)	3 (1,5228 %)	13 789 (> 99,9964 %)

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
20118	20980	9,11	41,75
20130	20980	6,73	36,91
20980	20980	0,00	37,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melatonin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20553-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

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 *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melatonin	11267102	20553	40	20111014
Caelo	Melatonin	12321404	20834	37	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	20835	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	20987	40	20121107
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	40	1411054

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 197 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 149 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 72 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	91809369	12
Caelo	Melatonin	9366205	40
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	20

- 36 402 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 70 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Melatonin	11267119	2
Noweda	Melatonin	11267126	4
Noweda	Melatonin	11267111	3
Caelo	Melatonin	12321422	4
Caelo	Melatonin	12321416	4
Caelo	Melatonin	11267102	2
Caelo	Melatonin	12321404	3
Caelo	Melatonin	12321415	3
Euro OTC	Melatonin	1305029-01	4
Caelo	Melatonin	11267120	3
Caelo	Melatonin	11267109	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	9
Caelo	Melatonin	13167301	3
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	1
Fagron	Melatonin	13D12-N10	1
Caelo	Melatonin	12321406	6
Caelo	Melatonin	12321411	1
Caelo	Melatonin	11267121	4
Caelo	Melatonin	120009	1
Caelo	Melatonin	12321421	2
Caelo	Melatonin	11267114	1
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Caelo	Melatonin	13167310	1
Fagron	Melatonin	12G19-N03	1
Caelo	Melatonin	11267108	1
Caelo	Melatonin	2313M03554	1

- 13 922 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6147 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Melatonin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	197 (> 99,7462 %)	0 (< 0,2538 %)	40 149 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	67 (93,0556 %)	5 (6,9444 %)	36 402 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	58 (82,8571 %)	12 (17,1429 %)	13 922 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20553	21618	10,90	58,05
20834	21618	24,15	71,07
20835	21618	4,31	61,34
20987	21618	2,83	58,40
21618	21618	0,00	59,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Menthol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20036-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Menthol; Levomenthol; Levomentholum; Mentholum

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 *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Menthol	82621209	20036	40	F 2009 000 306
Caelo	Menthol	13377404	21443	40	20131212
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	39	20140408

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 119 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 227 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	10157605	40
Caelo	Menthol	13377404	20
Euro OTC	Menthol	1403022-02	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 125 Spektren von 81 *Apo-Ident*-Kunden aus 55 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Menthol	12c05-n03	1
Caelo	Menthol	12246205	7
Caelo	Menthol	11202907	1
Caelo	Menthol	12020403	5
Euro OTC	Menthol	1210017-01	4
Caelo	Menthol	11202901	1
Caelo	Menthol	12020408	1
Caelo	Menthol	1111020-01	1
Caelo	Menthol	72173258	1
Euro OTC	Menthol	12020411	6
Finze	Menthol	9221710	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	5
Caelo	Menthol	13103901	10
Fagron	Menthol	12D23-N06	4
Euro OTC	Menthol	1111020-02	1
Euro OTC	Menthol	290601901	1
Euro OTC	Menthol	120403601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Menthol	1204036-01	10
Phönix	Menthol	13159105	5
Phönix	Menthol	12246204	2
Europharm	Menthol	130501-01	1
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Euro OTC	Menthol	1210017-02	5
Fagron	Menthol	12/19-N10	2
Caelo	Menthol	130501001	1
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Caelo	Menthol	11202910	4
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1
Fagron	Menthol	12G20-N02	3
Fagron	Menthol	13D16-N09	4
Fagron	Menthol	12I19-N10	1
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Caelo	Menthol	12020402	4
Caelo	Menthol	13159104	2
Euro OTC	Menthol	1204036-02	1
Caelo	Menthol	12246211	3
Fagron	Menthol	4611I-01855 (NP)	1
Fagron	Menthol	12C05-N03	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Euro OTC	Menthol	696773	1
Euro OTC	Menthol	721123	1
Fagron	Menthol	13016-N09	1
Fagron	Menthol	750137	2
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Caelo	Menthol	11202912	2
Euro OTC	Menthol	1305010-02	1
Euro OTC	Menthol	120403602	2
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Fagron	Menthol	12F01-N14	1
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Caelo	Menthol	1704211855	1

- 13 867 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6122 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Menthol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	106 (89,0756 %)	13 (10,9244 %)	40 227 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	64 (80,0000 %)	16 (20,0000 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	114 (91,2000 %)	11 (8,8000 %)	13 867 (> 99,9964 %)

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
20036	20036	0,00	98,34
21443	20036	12,61	85,44
21601	20036	10,91	85,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mepivacainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20710-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum; Mepivacainum hydrochloricum

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 *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mepivacainhydroc...	12A20-N12	20710	40	1401555

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Mepivacainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13L04-B07-297077	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mepivacainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mepivacainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	2 (3,3333 %)	58 (96,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20710	20710	0,00	36,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methacholiniumchlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20733-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinchlorid; Methacholinii chloridum; Methacholinium chloratum

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 *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methacholiniumch...	12F01-N04	20733	60	1403251
Caelo	Methacholiniumch...	13260303	21251	40	20130827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Methacholiniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	135000B	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methacholiniumchlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	1 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20733	20733	0,00	46,52
21251	20733	8,65	43,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methionin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20971-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methionin; L-Methionin; Methioninum

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 *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methionin	12K01-N03	20971	40	1402432

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Methionin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methionin	11H05-N01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methionin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methionin	12D27-N06	1
Fagron	Methionin	12G27-N01	1
Fagron	Methionin	12K01-N03	1
Fagron	Methionin	13G09-N02	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methionin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	28 (70,0000 %)	12 (30,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	1 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20971	20971	0,00	60,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methoxsalen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20233-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Ammoidin; Methoxsalenum; Xanthotoxin

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 *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methoxsalen	2909040-02	20233	40	20091015
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	20543	40	1402480
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	80	20130805

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Say Phytoceut. Ltd/Noweda	Methoxsalen	1209015-01	6
EuRho	Methoxsalen	1104010-01	2
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	1
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	1
Caelo	Methoxsalen	13c13-n06	1
Fagron	Methoxsalen	13A10N06	1
Caelo	Methoxsalen	11376401	1
Caelo	Methoxsalen	11376413	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1

- 13 971 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methoxsalen* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	21 (> 97,6190 %)	0 (< 2,3810 %)	13 971 (> 99,9964 %)

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
20233	20543	19,54	80,56
20543	20543	0,00	76,12
21555	20543	23,19	83,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20345-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylum parahydroxybenzoicum; Nipagin® M

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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	9344712	20345	40	Ar-12-FG-009589-01
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	11090031	20505	40	Ar-13-FG-002515-01
Caelo	Methyl-4-hydroxy...	11090034	20693	40	20110428
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy...	1205025-01	20697	40	20120601

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 65 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	110900029	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12042202	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	9
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	10039706	1
Bombastus	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	5
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
Anzag/	Methyl-4-hydroxybenzoat	201111251	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18N01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	4
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090002	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	413051/1	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090021	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	21022111/1	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	10113607	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090010	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	120502501	1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1

- 13 927 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6143 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methyl-4-hydroxybenzoat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	90 (90,0000 %)	10 (10,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	62 (95,3846 %)	3 (4,6154 %)	13 927 (> 99,9964 %)

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
20345	20345	0,00	56,24
20505	20505	0,00	55,93
20693	20505	2,69	58,94
20697	20505	2,92	58,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcellulosen**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20705-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hypromellose E4M Prem; Hypromellosum E4M Prem; Methocel E4M®; Methylcellulose; Methylcellulose A4C Prem; Methylcellulose Typ 400; Methylcellulosum; Methylpropylcellulose E4M Prem; Methylpropylcellulosum E4M Prem

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 *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447
Caelo	Hypromellose E4M...	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Hypromellose E4M...	13155006	20931	40	20130529
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	40	20130517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 363 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose E4M Prem	11A27-N27	40
Caelo	Methylcellulose	10247609	40
Caelo	Methylcellulose	13130115	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 458 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 52 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose E4M Prem	1J31012N11	2
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13H09-N04	2
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13155005	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	ZH19012N12	4
Gehe / 26.10.12 Fagron	Hypromellose E4M Prem	9D30-N05	1
Caelo	Methylcellulose	10247604	1
Caelo	Methylcellulose	13130104	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	12098702	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13D03-N03	3
Caelo	Methylcellulose	12044927	4
Fagron	Hypromellose E4M Prem	1A01012N11	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose E4M Prem	20110612-2	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13d03-n03	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12A30-N02	2
Fagron	Methylcellulose	13E02-B03-290531	1
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	12E02-N03	3
Fagron	Hypromellose E4M Prem	13h09-m04	1
Caelo	Hypromellose E4M Prem	12215504	2
Caelo	Methylcellulose	12044922	2
Caelo	Methylcellulose	12044907	2
Caelo	Methylcellulose	12044903	2
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Hypromellose E4M Prem	13155004	2
Caelo	Methylcellulose	12044918	1
Caelo	Methylcellulose	13130115	1
Gehe	Hypromellose E4M Prem	11D15-N06	1
Caelo	Methylcellulose	13130102	1
Caelo	Methylcellulose	12L05-N03	1
Kehr	Hypromellose E4M Prem	12098704	1
Caelo	Methylcellulose	11127314	1
Caelo	Methylcellulose	11127303	1
Fagron	Hypromellose E4M Prem	10G09-N03	1

- 13 940 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6143 Chargen von 389 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylcellulosen* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	49 (94,2308 %)	3 (5,7692 %)	13 940 (> 99,9964 %)

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
20705	20705	0,00	26,09
20919	20919	0,00	46,44
20931	20919	2,58	48,80
21570	20705	11,22	30,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylcobalamin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20743-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylcobalamin; Mecobalamin

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 *Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	20743	40	1402501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Methylcobalamin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylcobalamin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylcobalamin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20743	20743	0,00	41,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylprednisolon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20650-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

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 *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	20650	40	zu erfassen
Fagron	Methylprednisolon	13G19-N05	20953	40	1402438

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Methylprednisolon*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylprednisolon*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylprednisolon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20650	20650	0,00	44,70
20953	20953	0,00	35,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylrosanilinumchlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20572-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylrosanilinumchlorid; Gentianaviolett / Methylviolett; Kristallviolett; Methylrosanilini chloridum; Methylrosanilinium chloratum

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 *Methylrosanilinumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylrosanilinu. ...	12D19-N01	20572	40	1402202
Caelo	Methylrosanilinu. ...	12276308	20876	40	zu erfassen
Fagron	Methylrosanilinu. ...	13G03-N11	20916	40	zu erfassen
Fagron	Methylrosanilinu. ...	13H28-N03	21547	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosanilinumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosanilinumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylrosanilinumchlorid	13H28-N03	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylrosanilinumchlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Methylrosanilinumchlorid	928104	1
Noweda	Methylrosanilinumchlorid	9238104	1
Caelo	Methylrosanilinumchlorid	9238109	1
Caelo	Methylrosanilinumchlorid	9238106	1
Noweda	Methylrosanilinumchlorid	9238101	1
Caelo	Methylrosanilinumchlorid	8088701	1
Caelo	Methylrosanilinumchlorid	9238107	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Methylrosanilinumchlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	7 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20572	20572	0,00	28,30
20876	20876	0,00	62,34
20916	20916	0,00	32,37
21547	21547	0,00	35,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Metronidazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20001-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolum

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 *Metronidazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metronidazol	81604189	20001	40	I 2009 000 269
Caelo	Metronidazol	12110410	20857	40	20120515
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	21212	40	20130516
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	21213	40	20130627
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40	20130426

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Metronidazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095005	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 320 Spektren von 111 *Apo-Ident*-Kunden aus 110 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	1112028-02	8
Euro OTC	Metronidazol	1212030-01	4
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	3
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	5
Fagron	Metronidazol	13D08-N22	4
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	1
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	1
Caelo	Metronidazol	11319818	7
Caelo	Metronidazol	12110422	12
Caelo	Metronidazol	12339507	5
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	1
Noweda	Metronidazol	12110405	6
Noweda	Metronidazol	11J07-N07	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095001	6
Noweda	Metronidazol	12110415	6
Noweda	Metronidazol	11319824	2
Caelo	Metronidazol	1211413	1
Caelo	Metronidazol	10368320	1
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	3
Caelo	Metronidazol	12339510	7
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	13095003	4
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	5
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	7
Euro OTC	Metronidazol	1101017-3	1
Caelo	Metronidazol	12339504	8
Caelo	Metronidazol	12110411	4
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Caelo	Metronidazol	10368310	1
EuRho	Metronidazol	1109030-02	2
Caelo	Metronidazol	11319809	1
Caelo	Metronidazol	9175609	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	5
Phönix, 02.10.13	Metronidazol	12339508	2
Alliance	Metronidazol	12339502	15
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Caelo	Metronidazol	12110421	6
Caelo	Metronidazol	12110410	3
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	3
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	2
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	13
Caelo	Metronidazol	11319816	2
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	11
Caelo	Metronidazol	12110412	7
Caelo	Metronidazol	12339511	9
Sanacorp	Metronidazol	13095002	2
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	1
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	6
Caelo	Metronidazol	11319823	5
Caelo	Metronidazol	12110414	2
Caelo	Metronidazol	12110413	5
Caelo	Metronidazol	12339519	6
Fagron	Metronidazol	20121121	1
Fagron	Metronidazol	20130906F	2
Noweda	Metronidazol	12339501	2
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	6
Caelo	Metronidazol	12110423	2
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	3
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	11319825	5
EuRho	Metronidazol	110903002	2
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Caelo	Metronidazol	12339503	4
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	6
Caelo	Metronidazol	13095013	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	12339520	3
Caelo	Metronidazol	12339	1
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	1
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	2
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	1
Caelo	Metronidazol	13095004	1
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	1
Caelo	Metronidazol	MTZ/2050401	1
Caelo	Metronidazol	13095007	1
Caelo	Metronidazol	12339509	3
Caelo	Metronidazol	13095005	5
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Fagron	Metronidazol	12L17_N16	1
Caelo	Metronidazol	13B06-N023	1
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Euro OTC	Metronidazol	1101017-03	1
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
geh 30.08.13	Metronidazol	121203001	1
Caelo	Metronidazol	12110121	1
Caelo	Metronidazol	11319812	1
Euro OTC	Metronidazol	12F15-N04	1
Fagron	Metronidazol	11H11-n03	1
Kehr	Metronidazol	11319817	1
Caelo	Metronidazol	1239503	1
Kehr	Metronidazol	1210411	1
Fagron	Metronidazol	12g04-n15	1
Caelo	Metronidazol	11319806	1
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	1
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Fagron	Metronidazol	12117-n11	1
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1

- 13 672 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6067 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Metronidazol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	304 (95,0000 %)	16 (5,0000 %)	13 672 (> 99,9963 %)

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
20001	20001	0,00	57,63
20857	20001	14,65	64,10
21212	20001	14,93	49,24
21213	20001	14,52	47,84
21356	20001	9,05	58,90
21360	20001	6,17	57,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mg-Ca-K-colaminphosphat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20423-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mg-Ca-K-colaminphosphat; Multi-Mineral Ethanolamine Phosphate Formula B

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 *Mg-Ca-K-colaminphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	20423	40	zu erfassen
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminp...	117EXP1016	20528	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mg-Ca-K-colaminphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Mg-Ca-K-colaminphosphat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mg-Ca-K-colaminphosphat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mg-Ca-K-colaminphosphat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20423	20423	0,00	54,01
20528	20528	0,00	25,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Miconazolnitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20210-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras; Miconazolum nitricum

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 *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	10122908	20210	40	AR-12-FG-002993-01
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	85	20130529
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 244 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 102 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 105 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	60
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	5

- 36 369 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 140 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	9
Herbasinica	Miconazolnitrat	13352801	3
Herbasinica	Miconazolnitrat	11324901	2
sanacorp	Miconazolnitrat	11324902	1
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	11
Noweda	Miconazolnitrat	12A16-N02	7
Noweda	Miconazolnitrat	12K02-N06	6
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	8
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	7
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185611	5
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104114	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324913	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243808	10
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	7
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	6
Caelo	Miconazolnitrat	13185610	5
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	1
Caelo	Miconazolnitrat	12374301	2
Caelo	Miconazolnitrat	12243805	4
Caelo	Miconazolnitrat	12243806	2
Herstellung	Miconazolnitrat	13185602	5
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	3
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1
Fagron	Miconazolnitrat	12H10-N02	3
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
Anzag	Miconazolnitrat	12243801	2
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	4
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09287487	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	2
Fagron	Miconazolnitrat	12h10-n02	1
Fagron	Miconazolnitrat	13d22-n14	1
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Fagron	Miconazolnitrat	13091R	1

- 13852 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6130 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Miconazolnitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	244 (> 99,7951 %)	0 (< 0,2049 %)	40 102 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	104 (99,0476 %)	1 (0,9524 %)	36 369 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	134 (95,7143 %)	6 (4,2857 %)	13 852 (> 99,9964 %)

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
20210	20210	0,00	44,51
20817	21350	4,16	49,03
20875	21350	6,54	44,51
20905	20210	5,21	48,00
21350	21350	0,00	53,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Minoxidil**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20087-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

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 *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	90780349	20087	20	F 2009 000 969
Caelo	Minoxidil	13039501	20879	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	21359	40	20140428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 99 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	14093701	40
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	59

- 36 375 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 237 Spektren von 89 *Apo-Ident*-Kunden aus 66 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	12
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	4
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	1
Fagron	Minoxidil	13E13-N10	8
Noweda	Minoxidil	12C29-N05	3
Caelo	Minoxidil	12023908	2
Caelo	Minoxidil	12023907	5
Caelo	Minoxidil	11302003	3
Phönix	Minoxidil	1203035-02	7
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	2
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	5
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	5
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	15
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/11M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	2
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	12
Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	17
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	6
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Anzag 07.02.13 ek: 40,14EUR	Minoxidil	120303503	3
Alliance Healthc. 15.05. . .	Minoxidil	1203035-03	14
AHC 14.08.13 EK40,14	Minoxidil	1210056-02	23
Anzag 14.11.12 ek:40,14	Minoxidil	120303501	3
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
Caelo	Minoxidil	1311038-01	8
Euro OTC	Minoxidil	1304029-02	7
Caelo	Minoxidil	13039503	4
Caelo	Minoxidil	12273704	5
Caelo	Minoxidil	13179503	4
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Caelo	Minoxidil	1309501	1
Euro OTC	Minoxidil	13001	1
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
Fagron	Minoxidil	13H07-N03	1
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Euro OTC	Minoxidil	12100560	1
Euro OTC	Minoxidil	130402901	1
Caelo	Minoxidil	13039501	7
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	1
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	1
Caelo	Minoxidil	13179501	2
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Caelo	Minoxidil	13179502	1
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Caelo	Minoxidil	12023901	1
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Noweda	Minoxidil	11150207	2
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	2
Euro OTC	Minoxidil	1203035-0	1
Euro OTC	Minoxidil	120303502	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP23601ML	1
Caelo	Minoxidil	12023902	2
Caelo	Minoxidil	11302005	1
Fagron	Minoxidil	10J14-N19	1
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1

- 13 755 Spektren von 184 *Apo-Ident*-Kunden aus 6110 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Minoxidil* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	99 (> 99,4949 %)	0 (< 0,5051 %)	36 375 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	224 (94,5148 %)	13 (5,4852 %)	13 755 (> 99,9964 %)

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
20087	20087	0,00	31,82
20879	20087	12,96	27,82
21359	20087	8,53	29,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20500-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90; Glycerinum monostearanicum 90; Glyceroli monostearates 90; Tegomuls® 90S

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 *Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Molekulardestill...	11160012	20500	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Molekulardestilliertes Glyce...	11160010	1
Caelo	Molekulardestilliertes Glyce...	11160012	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20500	20500	0,00	28,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mometasonfuroat, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20100-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat, mikronisiert; Mometasoni furoas micronisatum; Mometasonum furanicum micronisatum

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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mometasonfuroat,...	09F22-N05	20100	48	F 2010 000 093
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	30	20130620
Caelo	Mometasonfuroat,...	13304605	21374	14	20130926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 92 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 254 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 7 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	7

- 36 467 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 107 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS0420M	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	14
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Phönix, 14.10.2013	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	13
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351210	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-No3	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351203	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291269	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1304011-01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07B05291268	1
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	12/29-N03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035605	1
Herbasinica	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035602	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1

- 13 885 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6130 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mometasonfuroat, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	90 (97,8261 %)	2 (2,1739 %)	40 254 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	36 467 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	86 (80,3738 %)	21 (19,6262 %)	13 885 (> 99,9964 %)

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
20100	20100	0,00	66,22
20850	20100	9,90	53,19
21374	20100	16,73	78,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Monostearate
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20039-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Arlacel® 60; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, selbstemulgierend; Glycerinum monostearanicum 40-55%; Glycerinum monostearanicum 60; Glyceroli monostearates 40-55%; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, selbstemulgierend; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearanicum; Span® 60; Tegin ®

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 *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycerolmonostea...	08J14-M04	20039	40	I 2009 000 349
Caelo	Glycerolmonostea...	10097203	20175	40	20100526
Caelo	Sorbitanmonostea...	11145401	20351	40	AR-12-FG-011575-01
Caelo	Glycerolmonostea...	12105705	20691	80	20120424
Fagron	Sorbitanmonostea...	11I26-N09	20736	40	zu erfassen
Fagron	Glycerinmonostea...	11I15-N09	20746	80	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerinmonostea...	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerinmonostea...	12210401	20783	40	20120726
Fagron	Glycerinmonostea...	12B14-N10	20786	40	zu erfassen
Caelo	Sorbitanmonostea...	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Glycerolmonostea...	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostea...	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea...	13232604	21437	40	zu erfassen
Caelo	Glycerolmonostea...	14099903	21446	40	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerinmonostea...	14240607	21576	40	1412120
Caelo	Glycerinmonostea...	14240607	21585	40	20140815

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 760 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 39 586 Spektren aus insgesamt 912 Chargen von 361 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 451 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	10080113	30
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12001001	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1127201902	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	40
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	11079309	80
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	80
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	14C12-B40-292622	60
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	08J14-M04	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	20
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14099903	20
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	14240607	20
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	14240607	20

- 36 023 Spektren aus insgesamt 934 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

Typ C Spektren 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.

- 35 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	11145411	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274801	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	12085011	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	3
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	3
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	3
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10_N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12h23-n05	1
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	11079308	1
Caelo	Glycerinmonostearat, selbste...	13109405	2

- 13957 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6153 Chargen von 387 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Monostearate* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0013 %)	760 (> 99,9342 %)	0 (< 0,0658 %)	39 586 (> 99,9987 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	356 (78,9357 %)	95 (21,0643 %)	36 023 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	22 (62,8571 %)	13 (37,1429 %)	13 957 (> 99,9964 %)

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
20039	20039	0,00	33,19
20175	20039	17,90	28,90
20351	20351	0,00	39,66
20691	21446	12,27	35,39
20736	20736	0,00	39,97
20746	20746	0,00	36,79
20751	20751	0,00	30,97
20783	20751	2,54	30,87
20786	20786	0,00	35,57
20828	20351	17,55	48,03
20867	21446	18,67	37,62
21093	21093	0,00	30,47
21437	21437	0,00	29,13
21446	21446	0,00	34,70
21576	21576	0,00	31,11
21585	21576	1,64	30,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mupirocin-Calcium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20781-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Calcium Mupirocini; Mupirocinum calcicum

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 *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Mupirocin-Calcium*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mupirocin-Calcium*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Mupirocin-Calcium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20781	20781	0,00	56,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Naloxonhydrochlorid Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20957-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13D22-N07	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo...	13L12-B03	21271	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 805 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Naloxonhydrochlorid Dihydrat	13L12-B03-289511	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Naloxonhydrochlorid Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20957	20957	0,00	27,64
21271	20957	4,93	26,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20084-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum; Naphazolinum hydrochloricum

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 *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinhydroc...	72684419	20084	20	F 2009 000 970
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	20899	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc...	12375211	21397	40	20130108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Naphazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	60
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 18 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	3
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081112	1

- 13974 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Naphazolinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	18 (k.A.)	0 (k.A.)	13 974 (> 99,9964 %)

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
20084	20084	0,00	61,72
20899	20084	16,43	53,19
21397	20084	24,92	50,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naphazolinnitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20501-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras; Naphazolinum nitricum

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 *Naphazolinnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinnitrat	11K21-N24	20501	39	AR-13-FG-001230-01
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	20846	40	20121217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 267 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Naphazolin*nitrat.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Naphazolin*nitrat.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Naphazolin	12I21-N05	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Naphazolin*nitrat ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	79 (> 99,3671 %)	0 (< 0,6329 %)	40 267 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20501	20501	0,00	27,48
20846	20501	15,96	26,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumacetat-Trihydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20984-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetat trihydricum; Natrium aceticum; Natriumacetat

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 *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumacetat-Tr...	12316506	20984	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Tr...	13411404	21441	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Natriumacetat-Trihydrat	zu erfassen	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027211	1
Holder 25.10.2012	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027203	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411404	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1

- 13 983 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumacetat-Trihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (33,3333 %)	40 (66,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	2 (k.A.)	13 983 (> 99,9964 %)

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
20984	20984	0,00	65,84
21441	20984	3,34	67,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumalginat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20486-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumalginat; Natrii alginas; Natrium alginicum

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 *Natriumalginat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumalginat	11K17-N12	20486	40	AR-13-FG-002913-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumalginat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumalginat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumalginat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumalginat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20486	20486	0,00	33,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumascorbat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20520-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas; Natrium ascorbinicum

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 *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	5061206	20520	40	AR-13-FG-008606-01
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	40	1411165

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumascorbat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Caelo	Natriumascorbat	L1210026-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumascorbat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	1 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20520	20520	0,00	55,70
21583	21583	0,00	69,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumbenzoat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20479-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumbenzoat; Natrii benzoas; Natrium benzoicum

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 *Natriumbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumbenzoat	10A08-N04	20479	40	Ar-13-FG-003105-01
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	20752	40	20110923

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumbenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumbenzoat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumbenzoat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20479	20479	0,00	69,54
20752	20479	13,54	79,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcitrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20662-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras; Natrium citricum; Trinatriumcitrat-Dihydrat

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 *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	40	AR-15-FG-000405-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-01	40
Caelo	Natriumcitrat	12045008	40
Caelo	Natriumcitrat	13089335	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumcitrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumcitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20662	21670	7,90	38,47
20918	21670	5,01	45,57
21670	21670	0,00	48,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumcyclamat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20917-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas; Natrium cyclamicum

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 *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	20917	40	1401418

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumcyclamat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	9350509	60
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	40

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	1
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	1
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumcyclamat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	35 (35,0000 %)	65 (65,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	4 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20917	20917	0,00	70,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumedetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20937-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas; Natriumaethyldiaminum tetraaceticum; Natrium-EDTA

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 *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	20937	40	1402193
Caelo	Natriumedetat	13142009	21362	40	20130524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumedetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	10C10-N04	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 58 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	13142009	1
Heidelberger/Noweda	Natriumedetat	12181711	9
Fagron	Natriumedetat	11L13-N02	1
Noweda	Natriumedetat	601H1300	4
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	6
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1
Caelo	Natriumedetat	13142004	3
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	13142015	1
Caelo	Natriumedetat	13142008	1
Caelo	Natriumedetat	12181706	1
Fagron	Natriumedetat	601HA062	1
Caelo	Natriumedetat	12254507	2
Fagron	Natriumedetat	12G25-N12	4
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	2
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Caelo	Natriumedetat	12181703	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Natriumedetat	12181714	3
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
Fagron	Natriumedetat	13G15-N03	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	2
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
GEHE	Natriumedetat	11074702	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-No5	1
Caelo	Natriumedetat	11074611	1
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1

- 13934 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6146 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumedetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	50 (86,2069 %)	8 (13,7931 %)	13 934 (> 99,9964 %)

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
20937	20937	0,00	71,55
21362	20937	5,07	71,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Natriummolybdat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20362-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummolybdat-Dihydrat; Natrii molybdas dihydricus; Natrium molybdaenicum dihydricum

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 *Natriummolybdat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriummolybdat-...	L2809007V-02	20362	40	Ar-13-FG-002915-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriummolybdat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriummolybdat-Dihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriummolybdat-Dihydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriummolybdat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20362	20362	0,00	102,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumsalicylat, gepulvert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **21037-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.; Natrium salicylicum plv.

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 *Natriumsalicylat, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumsalicylat...	12158307	21037	30	1403225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 316 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Natriumsalicylat, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	10176004	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumsalicylat, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumsalicylat, gepulvert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	40 316 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 1,2500 %)	40 (> 98,7500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	1 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
21037	21037	0,00	82,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Natriumtetraborat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20179-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax; Natrium tetraboricum

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 *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumtetraborat	2905009-02	20179	31	AR-12-FG-002703-01
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438	40	1412042

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 71 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 275 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	60
Euro OTC	Natriumtetraborat	2905009-02	10
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	20

- 36 384 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumtetraborat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Natriumtetraborat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	71 (> 99,2958 %)	0 (< 0,7042 %)	40 275 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	90 (> 99,4444 %)	0 (< 0,5556 %)	36 384 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20179	20179	0,00	76,34
21438	21438	0,00	84,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neomycinsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **20081-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas; Neomycinum sulfuricum

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 *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neomycinsulfat	72633109	20081	20	F 2009 000 971
Fagron	Neomycinsulfat	11C13-N04	20544	40	AR-13-FG-001849-01
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	20758	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Neomycinsulfat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 55 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	3
Caelo	Neomycinsulfat	12H23-N04	4
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-03	4
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
Fagron	Neomycinsulfat	11/19-N14	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	10
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	2
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	5
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Fagron	Neomycinsulfat	12C13-N04	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	3
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	1
Anzag	Neomycinsulfat	12H20-N04	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	4
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1

- 13 937 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6158 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Neomycinsulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	47 (85,4545 %)	8 (14,5455 %)	13 937 (> 99,9964 %)

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
20081	20081	0,00	25,49
20544	20544	0,00	26,93
20758	20758	0,00	24,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Neostigminbromid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum **20.03.2015**
Berichtsnummer **20717-2015-03-20**
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

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 *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	10144105	20717	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	20990	40	1403163

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Neostigminbromid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Neostigminbromid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Neostigminbromid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20717	20990	3,14	52,39
20990	20990	0,00	52,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nichtionische emulgierende Alkohole
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20467-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alchoholes emulsificantes nonionici; Romulgin 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Bombastus	Nichtionische em...	267575	20467	40	zu erfassen
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21069	30	1405257
Caelo	Nichtionische em...	13413001	21524	40	20140116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 50 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	238393	50

- 36 424 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	267575	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A...	274059	1
Euro OTC	Nichtionische emulgierende A...	278281	2

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Nichtionische emulgierende Alkohole* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	50 (> 99,0000 %)	0 (< 1,0000 %)	36 424 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20467	21069	16,65	31,81
21069	21069	0,00	28,26
21524	21069	12,12	26,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinamid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20335-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinamidum; Nicotinoylamidum

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 *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinamid	10L21-N09	20335	40	AR-12-FG-009255-01
Caelo	Nicotinamid	13097506	21364	40	20130416
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	40	20131121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nicotinamid	L11060228	40
Caelo	Nicotinamid	11001803	40
Euro OTC	Nicotinamid	1003025-03	40
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	40
Caelo	Nicotinamid	11001809	40
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	20

- 36 254 Spektren aus insgesamt 938 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	3
Noweda	Nicotinamid	12133403	2
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Caelo	Nicotinamid	12268302	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Nicotinamid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	181 (82,2727 %)	39 (17,7273 %)	36 254 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	3 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20335	20335	0,00	70,50
21364	20335	8,97	72,03
21643	20335	3,28	69,44

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nicotinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20383-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum

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 *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nicotinsäure	L10070324	20383	40	AR-13-FG-000246-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Nicotinsäure*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Nicotinsäure*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Nicotinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20383	20383	0,00	124,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nitrofurantoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20698-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nitrofurantoin; Nitrofurantoinum

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 *Nitrofurantoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	20698	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	20836	40	20111128
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	20837	40	20120417
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	21091	40	zu erfassen
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	21273	40	20110829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Nitrofurantoin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Nitrofurantoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Nitrofurantoin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20698	20698	0,00	148,00
20836	20698	8,63	147,15
20837	20698	7,07	146,56
21091	21091	0,00	127,32
21273	20698	11,52	146,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Norethisteronacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20797-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetat; Norethisteronum aceticum

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 *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Norethisteronace...	12L14-N03	20797	40	1401558
Euro OTC	Norethisteronace...	1306033-01	21627	40	20130725

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	11C10-N03	40
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-01	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Norethisteronacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	11H22-N03	1
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Norethisteronacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20797	20797	0,00	24,12
21627	20797	11,74	23,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Octenidindihydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20759-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

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 *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro...	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro...	13166806	21331	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Octenidindihydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Octenidindihydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Octenidindihydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20759	20988	4,71	79,16
20988	20988	0,00	76,94
21331	21331	0,00	82,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ofloxacin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21047-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

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 *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21047	30	1403155
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21052	30	20130123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 286 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ofloxacin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ofloxacin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ofloxacin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	40 286 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21047	21047	0,00	72,78
21052	21047	3,08	73,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Omeprazol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21098-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolum

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 *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Molekular	Omeprazol	150908	21098	40	1405656

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Omeprazol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Omeprazol*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Omeprazol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21098	21098	0,00	53,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ornithinaspartat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20439-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; L-Ornithinaspartat; Ornithini aspartas; Ornithinum asparticum

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 *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1107045-01	20439	40	zu erfassen
Euro OTC	Ornithinaspartat	L1304034-01	20842	40	1402571

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ornithinaspartat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ornithinaspartat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ornithinaspartat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20439	20439	0,00	44,42
20842	20842	0,00	79,06

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ornithinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20389-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; L-Ornithinhydrochlorid; Ornithini hydrochloridum; Ornithinum hydrochloricum

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 *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ornithinhydrochl...	L11050156	20389	40	20110519
Fagron	Ornithinhydrochl...	13A03-N05	20967	40	1403094

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ornithinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1307028-01	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ornithinhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ornithinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20389	20967	5,56	88,82
20967	20967	0,00	83,60

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxalsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20458-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.; Kleesäure

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 *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	11372701	20458	40	20120112
Caelo	Oxalsäure	13353901	21042	29	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	21066	30	1403223
Caelo	Oxalsäure	12147007	21068	30	1405523

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 129 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 217 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Oxalsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxalsäure	11098216	40
Caelo	Oxalsäure	13353905	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Oxalsäure	12212402	1
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	13353907	1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxalsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	129 (> 99,6124 %)	0 (< 0,3876 %)	40 217 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20458	21066	3,97	36,80
21042	21066	5,33	39,81
21066	21066	0,00	36,83
21068	21068	0,00	34,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Oxybuprocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20958-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum; Oxybuprocainum hydrochloricum

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 *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybuprocainhydr...	13D16-N12	20958	40	1402060

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Oxybuprocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Oxybuprocainhydrochlorid	zu erfassen	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1

- 13 982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxybuprocainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	9 (22,5000 %)	31 (77,5000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	4 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20958	20958	0,00	36,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxybutyninhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20565-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum; Oxybutyninum hydrochloricum

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 *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybutyninhydroc...	12D24-N07	20565	40	1402305
Fagron	Oxybutyninhydroc...	13H26-B03-290572	21543	80	AR-15-FG-002173-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-290572	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxybutyninhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxybutyninhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20565	20565	0,00	27,52
21543	21543	0,00	25,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Oxytetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20090-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinhydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum; Oxytetracyclinum hydrochloricum

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 *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxytetracycliny...	92773429	20090	20	F 2010 000 090
Caelo	Oxytetracycliny...	12130001	20847	60	zu erfassen
Fagron	Oxytetracycliny...	13D08-N11	20848	60	20130426
Caelo	Oxytetracycliny...	12328103	21039	30	20121214

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 176 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 54 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	2-28230A	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	6
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	5
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	8
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	700116	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336509	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502801	1

- 13938 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6154 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Oxytetracyclinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	40 176 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	41 (75,9259 %)	13 (24,0741 %)	13 938 (> 99,9964 %)

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
20090	20090	0,00	40,12
20847	20847	0,00	37,60
20848	20847	6,15	42,12
21039	20090	11,04	38,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Palmitoylascorbinsäure
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21053-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Acidum palmitoylascorbinicum; Ascorbylis palmitas; Ascorbylpalmitat

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 *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi...	13K04-N01	21053	30	1403226
Fagron	Palmitoylascorbi...	13C06-B40-291206	21665	40	20140306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 276 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Palmitoylascorbinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	40 276 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
21053	21053	0,00	58,85
21665	21053	16,81	54,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pankreas-Pulver**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20976-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatinum; Pancreatis pulvis; Pankreatin

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 *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	20976	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481	40	20131218

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pankreas-Pulver	10327501	40
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pankreas-Pulver*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pankreas-Pulver* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20976	20976	0,00	64,16
21481	20976	12,52	59,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Papain**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20935-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Papain; Papainum

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 *Papain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
AppliChem	Papain	1G000215	20935	40	1407433

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Papain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Papain*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Papain*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Papain* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20935	20935	0,00	36,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Papaverinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20481-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum; Papaverinum hydrochloricum

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 *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Papaverinhydroch...	11L05-N10	20481	40	AR-13-FG-001229-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Papaverinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	9157221	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Papaverinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	91964419	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Papaverinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	36 (90,0000 %)	4 (10,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20481	20481	0,00	49,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Paracetamol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20972-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Acetaminophen; Paracetamolium

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 *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Paracetamol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Paracetamol*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Paracetamol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20972	20972	0,00	65,98
20973	20973	0,00	68,54
20974	20974	0,00	52,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Patentblau V, E131**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20469-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Patentblau V, E131

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 *Patentblau V, E131* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patentblau V, E131	11138401	20469	40	AR-13-FG-002961-01
Caelo	Patentblau V, E131	12364206	21384	40	zu erfassen
Caelo	Patentblau V, E131	12364206	21385	40	20130110

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Patentblau V, E131*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Patentblau V, E131	10379902	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V, E131*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Patentblau V, E131	11305302	1
Caelo	Patentblau V, E131	11305303	2
Caelo	Patentblau V, E131	CH:002/0913	1
Noweda	Patentblau V, E131	10273001	1
Noweda	Patentblau V, E131	11138402	1
Caelo	Patentblau V, E131	12364204	1
Caelo	Patentblau V, E131	12364202	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Patentblau V, E131* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 1,2500 %)	40 (> 98,7500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	3 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20469	20469	0,00	106,44
21384	21384	0,00	89,71
21385	21384	1,05	90,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pheniraminmaleat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20694-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Avil®; Pheniramin maleas; Pheniraminum maleinicum

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 *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	20694	40	1401559
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40	20111122
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pheniraminmaleat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	2
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pheniraminmaleat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20694	20694	0,00	63,28
20756	20694	14,92	66,47
20928	20694	8,86	62,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylbutazon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20447-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

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 *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Phenylbutazon	102629010	20447	40	AR-12-FG-009256-01
Caelo	Phenylbutazon	14057202	21379	40	20140321

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenylbutazon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Phenylbutazon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenylbutazon	10262901	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Phenylbutazon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20447	20447	0,00	47,94
21379	20447	27,15	56,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylephrinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20567-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum; Phenylephrinum hydrochloricum

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 *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenylephrinhydr...	11L22-N10	20567	40	1406058
Fagron	Phenylephrinhydr...	11L22-N10	20594	40	20120105
Fagron	Phenylephrinhydr...	12J19-B40-288254	21051	30	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenylephrinhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13D09-N02	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Phenylephrinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20567	20567	0,00	40,40
20594	20567	6,78	36,66
21051	21051	0,00	36,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenytoin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20949-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Phenytoin; Diphenylhydrantoin; Diphenylhydrantoinum; Phenytoinum

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 *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	20949	40	1401380

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Phenytoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Phenytoin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	1
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Phenytoin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	36 (90,0000 %)	4 (10,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20949	20949	0,00	88,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pilocarpinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20101-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum; Pilocarpinum hydrochloricum

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 *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pilocarpinhydroc...	82770229	20101	20	F 2009 000 972
Caelo	Pilocarpinhydroc...	12217319	21519	40	1501660

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 286 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	9234907	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	60
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	20

- 36 354 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	10CD04	1
Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	11037801	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1116190	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2909041V-02	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pilocarpinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	40 286 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	108 (90,0000 %)	12 (10,0000 %)	36 354 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	3 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20101	20101	0,00	47,10
21519	21519	0,00	58,42

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21040-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum); Podophyllum Resin

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 *Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Podophyllumharz ...	12287810	21040	30	1405242

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 30 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 316 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 50 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	9315906	50

- 36 424 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085803	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophy...	11085807	3

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	40 316 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 1,0000 %)	50 (> 99,0000 %)	36 424 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	4 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
21040	21040	0,00	58,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Poloxamer 407**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20540-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Poloxamer 407

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 *Poloxamer 407* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Poloxamer 407	12044205	20540	40	zu erfassen
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652	40	AR-14-FG-013090-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12044205	40
Caelo	Poloxamer 407	12044202	40
Caelo	Poloxamer 407	14196101	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Noweda	Poloxamer 407	13133201	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Poloxamer 407* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	4 (k.A.)	2 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20540	20540	0,00	28,60
21652	21652	0,00	28,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Polymyxin-B-sulfat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20853-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymixinum-B sulfuricum; Polymyxini B sulfas

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 *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	35	20121031
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40	20130524
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	39	20130829
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	40	20130612
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	40	AR-15-FG-001516-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 314 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 032 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 81 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Polymyxin-B-sulfat	zu erfassen	35
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	20
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	20

- 36 393 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G25-N06	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12D05-N01	1
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	3
Anzag	Polymyxin-B-sulfat	11K28-N07	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-87953	1
Großhandel	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1

- 13 981 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Polymyxin-B-sulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	314 (> 99,8408 %)	0 (< 0,1592 %)	40 032 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	46 (56,7901 %)	35 (43,2099 %)	36 393 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	2 (k.A.)	13 981 (> 99,9964 %)

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
20853	20853	0,00	36,27
20904	21258	19,25	37,18
20912	21595	13,67	37,64
21094	21258	14,54	36,85
21258	21258	0,00	41,07
21329	21329	0,00	39,81
21584	21258	14,29	42,42
21595	21595	0,00	47,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Povidon 25, löslich**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20684-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Povidon 25, löslich; Kollidon® 25; Povidonum 25, solubile

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 *Povidon 25, löslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, lösl...	12032714	20684	40	1402437
Fagron	Povidon 25, lösl...	12E22-N05	20770	40	1411537
Caelo	Povidon 25, lösl...	14142103	21378	40	AR-15-FG-000596-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Povidon 25, löslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	40
Fagron	Povidon 25, löslich	12B07-N04	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Povidon 25, löslich*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Povidon 25, löslich* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (< 0,6250 %)	80 (> 99,3750 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20684	20684	0,00	20,89
20770	20770	0,00	21,18
21378	21378	0,00	12,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Povidon-Iod**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20472-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Polyvidon-Iod; Polyvinylpyrrolidoni Jodum; Povidonum iodinum

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 *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	10090618	20472	40	AR-13-FG-002960-01
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	21073	30	zu erfassen
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466	40	20131021

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	10090613	40
Caelo	Povidon-Iod	13337205	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 15 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	Povidon-Iod	10090619	1
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153106	1
Caelo	Povidon-Iod	12153116	1
BASF, Noweda	Povidon-Iod	1110013-02	2
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1005049-02	1

- 13 977 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Povidon-Iod* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	6 (k.A.)	13 977 (> 99,9964 %)

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
20472	20472	0,00	27,52
21073	21073	0,00	25,81
21466	20472	7,46	28,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prasteron**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20703-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prasteron; Dehydroepiandrosteron; DHEA; Prasteronum

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 *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Prasteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prasteron	10L22-N12	40
Fagron	Prasteron	10L22-N12	40

- 36 394 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1
Fragon	Prasteron	12G04-N19	2
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	1
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Fagron	Prasteron	12K30-N06	2
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	3
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Fagron	Prasteron	7013260004	1

- 13 973 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prasteron* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	19 (k.A.)	0 (k.A.)	13 973 (> 99,9964 %)

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
20703	20703	0,00	30,41
20960	20960	0,00	32,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20196-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum micronisatum

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 *Prednicarbat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednicarbat, mi...	10J04-N10	20196	40	Ar-12-FG-006257-01
Fagron	Prednicarbat, mi...	12D27-N04	20700	40	20120509
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20832	40	1501576
Caelo	Prednicarbat, mi...	13119402	20833	40	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21368	40	zu erfassen
Caelo	Prednicarbat, mi...	13372404	21369	40	20131119
Fagron	Prednicarbat, mi...	14A27-B02-291256	21572	40	20140324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 066 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Prednicarbat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	60
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 45 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	1
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123610	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1213608	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123607	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12H20-No7	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-No1	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383304	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13g05-n03	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12b20-n06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-n06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1

- 13 947 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6150 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednicarbat, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	280 (> 99,8214 %)	0 (< 0,1786 %)	40 066 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	77 (96,2500 %)	3 (3,7500 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	43 (95,5556 %)	2 (4,4444 %)	13 947 (> 99,9964 %)

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
20196	20196	0,00	42,99
20700	20196	14,68	39,64
20832	20832	0,00	25,35
20833	20832	1,64	24,42
21368	21368	0,00	21,62
21369	21368	1,92	21,64
21572	20196	11,69	36,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolon Hydrogensuccinat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20838-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolon Hydr...	12A20-N11	20838	40	20120126
Fagron	Prednisolon Hydr...	13D16-N11	20956	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednisolon Hydrogensuccinat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20838	20956	6,29	42,28
20956	20956	0,00	44,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednisolon, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20773-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum micronisatum

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 *Prednisolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolon, mik...	12324202	20773	40	20121113
Fagron	Prednisolon, mik...	1108055-04	20855	30	zu erfassen
Caelo	Prednisolon, mik...	12324226	21303	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mik...	13343105	21449	40	1411232
Euro OTC	Prednisolon, mik...	1212021-02	21604	40	1411270
Fagron	Prednisolon, mik...	13H07-B02-285592	21660	40	20130909

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 229 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 117 Spektren aus insgesamt 920 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	zu erfassen	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	20
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	20
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednisolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	1
euroct/gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Prednisolon, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	229 (> 99,7817 %)	0 (< 0,2183 %)	40 117 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	90 (90,0000 %)	10 (10,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20773	21449	13,90	37,10
20855	20855	0,00	29,10
21303	21303	0,00	31,33
21449	21449	0,00	30,62
21604	21604	0,00	27,65
21660	21449	2,78	30,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednisolonacetat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20089-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetat

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 *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	91840359	20089	20	F 2009 000 973
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	20784	40	20120416
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	20	20121112
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448	40	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	70	20140526

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 076 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	20

- 36 434 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 187 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-02	10
FARGON	Prednisolonacetat	12g25-n05	1
FARGON	Prednisolonacetat	12105-n01	1
Fagron	Prednisolonacetat	11L21-N03	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	11
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	8
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	5
Noweda	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	8
Caelo	Prednisolonacetat	11158007	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-02	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	3
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	2
Fagron	Prednisolonacetat	12091803	5
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	7
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-01	6
AHD, 08.11.13	Prednisolonacetat	12324506	7
Anzag 01.02.2013	Prednisolonacetat	12091813	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	9
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	3
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	9
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	3
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	5
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	5
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	1
Noweda	Prednisolonacetat	1209028-01	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	3
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	8
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	9
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	PAC-BLT003/0812	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	4
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Caelo	Prednisolonacetat	1234502	1
Fiebig	Prednisolonacetat	11158001	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	1
Kehr	Prednisolonacetat	1158007	1
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2902212106	1

- 13 805 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6114 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednisolonacetat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	270 (> 99,8148 %)	0 (< 0,1852 %)	40 076 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	182 (97,3262 %)	5 (2,6738 %)	13 805 (> 99,9964 %)

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
20089	20089	0,00	30,73
20784	20089	9,38	27,73
20795	20089	11,24	28,08
20877	20089	14,79	27,83
21096	20089	6,96	28,05
21448	20089	10,95	26,92
21530	20089	8,98	25,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20212-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas; Prednisolonum-Natrium phosphoricum

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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prednisolondihyd...	11C18-N11	20212	40	Ar-12-FG-002990-01
Caelo	Prednisolondihyd...	13304703	20923	40	20130904
Caelo	Prednisolondihyd...	13304704	21413	40	zu erfassen
Fagron	Prednisolondihyd...	14E07-B06-295251	21571	40	20140623

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	60
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha...	13304704	20
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	14E07-B06-295251	20

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	13A10-N04	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	12H30-N08	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha...	11K11-N11	2

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	77 (77,0000 %)	23 (23,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	0 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20212	20212	0,00	42,50
20923	21413	5,88	43,23
21413	21413	0,00	45,49
21571	21413	8,97	54,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prednison**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20002-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

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 *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednison	72123189	20002	40	I 2009 000 274
Caelo	Prednison	10037803	20109	40	zu erfassen
Caelo	Prednison	12232716	21409	40	20120829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 141 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	60
Euro OTC	Prednison	1401042-02	60
Caelo	Prednison	72123189	1
Caelo	Prednison	12232716	20

- 36 333 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednison*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	12177604	1
Caelo	Prednison	12232705	1
Caelo	Prednison	10037817	2
Fagron	Prednison	13C13-N08	1
Caelo	Prednison	204312107	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1

- 13 985 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prednison* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	141 (> 99,6454 %)	0 (< 0,3546 %)	36 333 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	1 (k.A.)	13 985 (> 99,9964 %)

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
20002	20002	0,00	30,50
20109	20109	0,00	26,23
21409	20109	4,94	30,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pregnenolon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20721-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pregnenolon

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 *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	20721	40	1404311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pregnenolon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	2903030-02	40
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pregnenolon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pregnenolon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (40,0000 %)	60 (60,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	3 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20721	20721	0,00	28,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prilocainhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	21048-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum; Prilocainum hydrochloricum

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 *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prilocainhydroch. ...	13I02-N03	21048	30	1403257
Fagron	Prilocainhydroch. ...	13I02-N03	21050	30	20130918

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 286 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Prilocainhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prilocainhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Prilocainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	40 286 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21048	21048	0,00	40,88
21050	21048	2,66	41,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Procainhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20042-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Novocain®-hydrochlorid; Procaini hydrochloridum; Procainum hydrochloricum

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 *Procainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Procainhydrochlo...	08L11-N12	20042	31	I 2009 000 346
Euro OTC	Procainhydrochlo...	1003001-01	20542	40	AR-13-FG-009020-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 71 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 275 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Procainhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	4
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	3
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159721	2
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1
Gehe	Procainhydrochlorid	10159730	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	1

- 13 973 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Procainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	71 (> 99,2958 %)	0 (< 0,7042 %)	40 275 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	14 (k.A.)	5 (k.A.)	13 973 (> 99,9964 %)

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
20042	20042	0,00	41,46
20542	20542	0,00	39,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Progesteron, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20024-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Progesteron, mikronisiert; Progesteronum micronisatum

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 *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Progesteron, mik...	71498458	20024	80	I 2009 000 287
Fagron	Progesteron, mik...	12A19-N04	20546	40	AR-13-FG-009119-01
Euro OTC	Progesteron, mik...	1111053-01	20718	40	20120119

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Progesteron, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	80277304	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 154 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Progesteron, mikronisiert	13/11-n11	1
FARGON	Progesteron, mikronisiert	10a21-n18	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	11
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12111004-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	17
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	2
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195914	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	8
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	1
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05N06	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	7
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	8
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-130504	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301 (M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218 (M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
fargon	Progesteron, mikronisiert	8577420	1
Dorfmeister	Progesteron, mikronisiert	140301-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12a19-n04	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	11110523-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1

- 13 838 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6118 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Progesteron, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	149 (96,7532 %)	5 (3,2468 %)	13 838 (> 99,9964 %)

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
20024	20024	0,00	18,84
20546	20546	0,00	27,23
20718	20024	4,67	14,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Promethazinhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20208-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum; Promethazinum hydrochloricum

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 *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Promethazinhydro...	10334401	20208	40	AR-12-FG-002998-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Promethazinhydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Promethazinhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Promethazinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20208	20208	0,00	50,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20659-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1

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 *Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propolis-Trocken...	11124120	20659	40	1403460
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	21348	40	20131212
Caelo	Propolis-Trocken...	13396103	21349	40	20131212

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20659	20659	0,00	40,75
21348	20659	14,81	40,36
21349	20659	16,38	40,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propranololhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20954-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum; Propranololum hydrochloricum

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 *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Propranololhydro...	13I13-N04	20954	40	1402307
Caelo	Propranololhydro...	12370712	21396	40	20130116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 61 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	10C15-N15	41
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	20

- 36 413 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 40 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	5
Noweda	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	11F21-N11	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	12f29-n06	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J051201	1

- 13 952 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6155 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propranololhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	61 (> 99,1803 %)	0 (< 0,8197 %)	36 413 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	16 (40,0000 %)	24 (60,0000 %)	13 952 (> 99,9964 %)

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
20954	20954	0,00	51,24
21396	20954	5,86	51,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Propyl-4-hydroxybenzoat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20981-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylum parahydroxybenzoicum

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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyl-4-hydroxy...	11373523	20981	40	1402440

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	10113716	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 32 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102610	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1

- 13960 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6159 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propyl-4-hydroxybenzoat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	24 (60,0000 %)	16 (40,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	17 (53,1250 %)	15 (46,8750 %)	13 960 (> 99,9964 %)

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
20981	20981	0,00	27,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Propyphenazon, gepulvert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20805-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon, gepulvert; Isopropylphenazon, gepulvert; Propyphenazonum plv.

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 *Propyphenazon, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propyphenazon, g...	12039103	20805	40	1402051
Caelo	Propyphenazon, g...	13332206	21454	40	20131009

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyphenazon, gepulvert	9369110	40
Caelo	Propyphenazon, gepulvert	13332206	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propyphenazon, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyphenazon, gepulvert	12039103	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Propyphenazon, gepulvert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20805	20805	0,00	36,23
21454	20805	8,49	35,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pyridoxal-5-Phosphat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20830-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-Phosphat; Pyridoxali phosphas; Pyridoxalphosphat

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 *Pyridoxal-5-Phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-Phos...	1302029-01	20830	40	zu erfassen
Euro OTC	Pyridoxal-5-Phos...	1302029-01	21097	40	20130315

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-Phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Pyridoxal-5-Phosphat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pyridoxal-5-Phosphat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Denk	Pyridoxal-5-Phosphat	C041402802	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Pyridoxal-5-Phosphat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20830	20830	0,00	70,54
21097	20830	4,19	73,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Pyridoxinhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20440-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxin HCL; Pyridoxini hydrochloridum; Pyridoxini hydrochloridum

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 *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Pyridoxinhydroch...	09I16-N14	20440	40	AR-12-FG-008409-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L12010105	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	60
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1401044-01	60

- 36 314 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 28 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	4
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214104	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	5
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	5
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Pyridoxinhydrochlorid	12214115	7
Caesar & Loretz GmbH, 4. ...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2

- 13 964 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6166 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Pyridoxinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	2 (1,2500 %)	158 (98,7500 %)	36 314 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (3,5714 %)	27 (96,4286 %)	13 964 (> 99,9964 %)

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
20440	20440	0,00	80,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Quercetin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20401-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Quercetin; Quercetin Anhydrous

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 *Quercetin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Kaden Biochem. ...	Quercetin	5	20401	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Quercetin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Quercetin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Quercetin*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Quercetin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20401	20401	0,00	57,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Resorcin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20938-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum

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 *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Caelo	Resorcin	13293108	21471	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	11A19-N09	40
Caelo	Resorcin	13293108	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 31 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	11L19-N19	2
Fagron	Resorcin	13E24-N10	3
Fagron	Resorcin	12G24-N04	10
Fagron	Resorcin	12K30-N03	2
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Caelo	Resorcin	10218809	1
Caelo	Resorcin	11309610	1
Caelo	Resorcin	5052	1
Gehe	Resorcin	12G-24-N04	1
Caelo	Resorcin	12255614	1
Euro OTC	Resorcin	11/13-N02	2
Caelo	Resorcin	11309602	1
Fagron	Resorcin	12/16010	1
anzag 13.09.13	Resorcin	12K30N30	1
Euro OTC	Resorcin	12g24-n04	1

- 13 961 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6160 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Resorcin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	26 (83,8710 %)	5 (16,1290 %)	13 961 (> 99,9964 %)

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
20938	20938	0,00	38,82
21471	21471	0,00	33,75

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Riboflavin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20409-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum; Vitamin B2

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 *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavin	10F23-N06	20409	40	AR-12-FG-007203-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
AppliChem	Riboflavin	3E003567	20893	40	zu erfassen
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40	20130405
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 106 Spektren aus insgesamt 921 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Riboflavin	13305203	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Riboflavin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	1
Fagron	Riboflavin	12H30-N02	1
Fagron	Riboflavin	12J17-N07	1
Fagron	Riboflavin	11K02-N01	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit

diesem Modell 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 *Riboflavin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	40 106 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	1 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20409	20409	0,00	27,92
20825	20825	0,00	27,03
20893	20893	0,00	34,19
20914	20825	8,67	29,04
20925	20925	0,00	23,25
21389	21389	0,00	26,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Riboflavinphosphat-Natrium
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20625-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrium Lactoflavini phosphoricum; Riboflavini natrii phosphas

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 *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosph...	12B14-N04	20625	40	zu erfassen
Fagron	Riboflavinphosph...	13I26-N06	20948	40	1403705

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 148 Spektren von 37 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	122546	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12334	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1233	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	zu erfassen	25
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1232	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123423	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12344623	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123446	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123434	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12345676	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1234567	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123456	3
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12345	10
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1234	9
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1235	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1254	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	2344	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	23434	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	34346	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	10001233	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1123	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	zu erfassen	45
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12245	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1213456	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	122345	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12344	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1234556	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12345678	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123456789	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1234567	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	123456	6
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	12345	7
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	1234	8
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	124566	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	124567	2
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	2334	1
Caelo	Riboflavinphosphat-Natrium	2345	1

- 36 326 Spektren aus insgesamt 915 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Riboflavinphosphat-Natrium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	136 (91,8919 %)	12 (8,1081 %)	36 326 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20625	20625	0,00	17,17
20948	20948	0,00	39,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rutosid-Trihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20480-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rutosid-Trihydrat; Rutinum; Rutosidum trihydricum

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 *Rutosid-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Rutosid-Trihydrat	11I20-N02	20480	40	AR-13-FG-000836-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rutosid-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Rutosid-Trihydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Rutosid-Trihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Rutosid-Trihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20480	20480	0,00	56,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharin-Natrium**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20200-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum; Saccharinum solubile

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 *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharin-Natrium	10170511	20200	40	AR-12-FG-002994-01
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	20482	40	AR-13-FG-000832-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Saccharin-Natrium*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 14 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Saccharin-Natrium	12E03-N01	1
Fagron	Saccharin-Natrium	SH203/11	1
Caelo	Saccharin-Natrium	10170504	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	2
Caelo	Saccharin-Natrium	82885059	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	1
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	2
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12C08-N08	1

- 13 978 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Saccharin-Natrium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	13 (k.A.)	1 (k.A.)	13 978 (> 99,9964 %)

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
20200	20200	0,00	68,96
20482	20482	0,00	54,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20372-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Saccharose; Rohrzucker; Saccharum

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 *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	1901208731	20372	40	AR-12-FG-010950-01
Caelo	Saccharose	12146801	20909	40	zu erfassen
Caelo	Saccharose	13352909	21484	40	1410501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Saccharose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Saccharose	11B02-N12	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 90 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Werner	Saccharose	1901208731	2
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Spagyra	Saccharose	12091120645	1
Spagyra	Saccharose	1210222892	1
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Spagyra	Saccharose	13050621773	2
Spagyra	Saccharose	13051520939	1
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Spagyra	Saccharose	13061020524	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	13061020526	1
Spagyra	Saccharose	13061020525	1
Spagyra	Saccharose	13061020529	1
Spagyra	Saccharose	13061020528	1
Spagyra	Saccharose	13061220385	1
Spagyra	Saccharose	13070420936	1
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13070420937	1
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	3
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Caelo	Saccharose	13063907	1
Noweda	Saccharose	12241803	3
Noweda	Saccharose	12241801	2
Caelo	Saccharose	12107806	1
Euro OTC	Saccharose	12241808	4
Caelo	Saccharose	11246306	1
Caelo	Saccharose	13352901	2
Caelo	Saccharose	11246313	1
Caelo	Saccharose	12241804	3
Caelo	Saccharose	13031405	2
Caelo	Saccharose	13031410	2
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1
Caelo	Saccharose	13031406	1
Caelo	Saccharose	12241816	1
Haushalt	Saccharose	123456	1
Caelo	Saccharose	12241817	2
Caelo	Saccharose	13352902	2
Caelo	Saccharose	11246307	1
Caelo	Saccharose	13031414	1
Fagron	Saccharose	1011208731	1
Caelo	Saccharose	13031417	1
Caelo	Saccharose	13031409	1
Caelo	Saccharose	12107805	1
Caelo	Saccharose	14197302	1
Caelo	Saccharose	13352909	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Fagron	Saccharose	11B02-N12	1
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Fagron	Saccharose	130100R	1
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
Caelo	Saccharose	12280309	1

- 13 902 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6107 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Saccharose* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	30 (75,0000 %)	10 (25,0000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	51 (56,6667 %)	39 (43,3333 %)	13 902 (> 99,9964 %)

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
20372	20372	0,00	43,62
20909	20909	0,00	57,97
21484	21484	0,00	54,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salbutamolsulfat**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20476-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salbutamolsulfat; Salbutamoli sulfas; Salbutamolum sulfuricum

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 *Salbutamolsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Salbutamolsulfat	11L21-N10	20476	40	AR-13-FG-001850-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Salbutamolsulfat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Salbutamolsulfat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Salbutamolsulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20476	20476	0,00	57,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Salicylsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20015-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

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 *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Salicylsäure	82732219	20015	40	I 2009 000 300
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Salicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	13344002	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 274 Spektren von 113 *Apo-Ident*-Kunden aus 99 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	12374205	6
Caelo	Salicylsäure	12036211	2
Caelo	Salicylsäure	12036223	8
Euro OTC	Salicylsäure	1206007-01	10
Caelo	Salicylsäure	12036202	4
Caelo	Salicylsäure	12036226	7
Caelo	Salicylsäure	11197123	7
Caelo	Salicylsäure	12134707	6
Caelo	Salicylsäure	12134709	20
Caelo	Salicylsäure	10355916	2
Caelo	Salicylsäure	11311904	5
Caelo	Salicylsäure	12134717	6
Noweda	Salicylsäure	11197105	1
Noweda	Salicylsäure	12036210	3
Fagron	Salicylsäure	12374211	4
Caelo	Salicylsäure	10291808	1
Caelo	Salicylsäure	12036215	3
Noweda	Salicylsäure	11311903	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	11311922	9
Caelo	Salicylsäure	11311916	2
Caelo	Salicylsäure	11311906	3
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	2
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	8
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	5
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	3
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	1
Caelo	Salicylsäure	11197103	1
Caelo	Salicylsäure	10355911	1
Caelo	Salicylsäure	11311917	6
Caelo	Salicylsäure	10291804	2
Euro OTC	Salicylsäure	1106014-01	3
Caelo	Salicylsäure	11197117	1
Caelo	Salicylsäure	12374207	3
Caelo	Salicylsäure	12134720	3
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1
VDL	Salicylsäure	11197122	1
Caelo	Salicylsäure	12036216	3
Caelo	Salicylsäure	11311923	3
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	6
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	13
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	3
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	4
Caelo	Salicylsäure	12036209	3
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	5
Caelo	Salicylsäure	12134702	7
Caelo	Salicylsäure	12134714	5
Caelo	Salicylsäure	11311902	2
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	12036217	1
Anzag	Salicylsäure	12036208	1
GEHE	Salicylsäure	102455-0002	2
Caelo	Salicylsäure	12374210	3
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	1
Fagron	Salicylsäure	11B14-N13	1
Caelo	Salicylsäure	12134712	3
Caelo	Salicylsäure	12323401	1
Caelo	Salicylsäure	13344003	3
Caelo	Salicylsäure	1234709	1
Caelo	Salicylsäure	82732109	1
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	12134715	2
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Caelo	Salicylsäure	12134711	6
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Caelo	Salicylsäure	12134719	1
Klenk	Salicylsäure	12134722	1
Caelo	Salicylsäure	12104709	1
Caelo	Salicylsäure	12036225	1
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Caelo	Salicylsäure	12134710	2
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	1
Caelo	Salicylsäure	12134721	1
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
Caelo	Salicylsäure	14076207	1
Caelo	Salicylsäure	10291803	1
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Caelo	Salicylsäure	11311910	1
Spangropharm	Salicylsäure	11197104	1
Gehe 27.09.13	Salicylsäure	9220708	1
Caelo	Salicylsäure	1131922	1
Fagron	Salicylsäure	13H01N08	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	9220716	1
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1

- 13 718 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6079 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Salicylsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	246 (89,7810 %)	28 (10,2190 %)	13 718 (> 99,9964 %)

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
20015	20015	0,00	96,67
20696	20015	3,55	92,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sildenafil Citrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20852-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafil Citrat; Sildenafil citras

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 *Sildenafil Citrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Sildenafil Citrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafil Citrat	13J15-N01	20927	40	20131030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sildenafil Citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sildenafil Citrat	1311010-01	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafil Citrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sildenafil Citrat	13J15-N01	2
Euro OTC	Sildenafil Citrat	1311010-01	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sildenafil Citrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	59 (98,3333 %)	1 (1,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20852	20852	0,00	39,75
20927	20852	2,10	40,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sojalecithin (Instantform)**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20539-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e Sojae plv.

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 *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sojalecithin (In...	11371501	20539	40	20120105
Caelo	Sojalecithin (In...	13030504	20985	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (In...	13279813	21523	40	20130903

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sojalecithin (Instantform)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11145311	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Sojalecithin (Instantform)	12139013	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11145311	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371502	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1

- 13 982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6169 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sojalecithin (Instantform)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	35 (87,5000 %)	5 (12,5000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20539	20985	6,61	47,14
20985	20985	0,00	45,47
21523	20985	12,21	50,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20080-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum; Acidum sorbinicum

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 *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	83451259	2080	20	F 2009 000 958
Caelo	Sorbinsäure	12038025	20881	40	20120315

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 286 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	13334008	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 44 Spektren von 39 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Sorbinsäure	12038020	7
Caelo	Sorbinsäure	11203807	5
Caelo	Sorbinsäure	12038003	1
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Finze	Sorbinsäure	9280207	2
Caelo	Sorbinsäure	12330608	5
Caelo	Sorbinsäure	11203806	3
Caelo	Sorbinsäure	10305213	2
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
Caelo	Sorbinsäure	12330618	7
Caelo	Sorbinsäure	13334003	1
Noweda	Sorbinsäure	12038016	6
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Fagron	Sorbinsäure	121394	1

- 13948 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sorbinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	40 286 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	37 (84,0909 %)	7 (15,9091 %)	13 948 (> 99,9964 %)

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
20080	20080	0,00	54,03
20881	20080	6,98	53,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sorbitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20075-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbit; Sorbitolum; Sorbitum

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 *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitol	91992409	20075	58	F 2009 000 993
Caelo	Sorbitol	11379309	20499	40	AR-12-FG-011794-01
Caelo	Sorbitol	13278217	21485	40	20130920

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 138 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 208 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	91992409	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 35 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Phönix 05.11.2012	Sorbitol	1112010-01	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	2
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	1
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	5
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	13335307	1
Caelo	Sorbitol	11379337	1
Caelo	Sorbitol	12249108	2
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Caelo	Sorbitol	11379332	1
Caelo	Sorbitol	12249124	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Caelo	Sorbitol	13335304	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
Caelo	Sorbitol	12249109	1

- 13 957 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6153 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sorbitol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	138 (> 99,6377 %)	0 (< 0,3623 %)	40 208 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	31 (88,5714 %)	4 (11,4286 %)	13 957 (> 99,9964 %)

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
20075	20075	0,00	32,38
20499	20499	0,00	34,43
21485	20075	2,44	33,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spironolacton**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21032-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

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 *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	40	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	40	20130215

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 50 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1004035-01	50

- 36 424 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 39 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spiro-nolacton*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	2
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Fagron	Spironolacton	13D12-N08	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08	1
Caelo	Spironolacton	12049118	3
Caelo	Spironolacton	11042607	1
Caelo	Spironolacton	12049130	2
Caelo	Spironolacton	12049109	2
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	1
Caelo	Spironolacton	13124303	3
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Caelo	Spironolacton	12049105	2
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Caelo	Spironolacton	12049123	2
Caelo	Spironolacton	13124309	2
Gehe	Spironolacton	11B07-N06	2
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1

- 13 953 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6150 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Spironolacton* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	29 (58,0000 %)	21 (42,0000 %)	36 424 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	31 (79,4872 %)	8 (20,5128 %)	13 953 (> 99,9964 %)

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
21032	21032	0,00	47,96
21076	21032	5,16	51,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20457-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi; Acaciae gummi dispersione desiccatum; Arabisches Gummi, sprühgetrocknet; Gummi arabicum dispersione desiccatum

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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sprühgetrocknete...	11345708	20457	40	Ar-13-FG-002496-01
Caelo	Sprühgetrocknete...	14141901	21431	80	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	14141901	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	11345715	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12372302	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138612	1
Caelo	Sprühgetrocknetes Arabisches...	12138607	2

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20457	20457	0,00	29,90
21431	21431	0,00	26,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20038-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-); Amylum (Oryzae-, Maydis-, Tritici-, Solani-)

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 *Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Stärke (Reis-, M...	09F02-N03	20038	71	I 2009 000 344
Caelo	Stärke (Reis-, M...	91955439	20181	40	Ar-12-FG-002851-01
Fagron	Stärke (Reis-, M...	10015905	20199	40	Ar-12-FG-002706-01
Caelo	Stärke (Reis-, M...	9352108	20244	50	P143-11
Caelo	Stärke (Reis-, M...	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Stärke (Reis-, M...	12360213	20996	30	1403494
Caelo	Stärke (Reis-, M...	14023203	21447	40	20140204

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 311 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 035 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 51 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	09F02-N03	21
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	91955439	10
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	14023203	20

- 36 423 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 55 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11350907	2
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11146011	1
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	64A080218	7
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	10061146	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11179307	1
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	64A130304	7
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	14025710	1
Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11350911	2
Anzag 05.03.13 ek: 9,65EUR	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	104A120621	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	10177507	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	10177515	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11186026	1
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	104A101116	1
Fagron	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12L19-N06	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	13005905	2
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12238714	1
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	104A130304	2
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	13005908	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	13305108	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12238715	3
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11186027	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12166007	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12214303	3
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	84A130304	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12238719	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	13154904	2
Klenk	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	94A110512	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12238704	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	12238705	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	11179315	1
Caelo	Stärke (Reis-, Mais-, Weizen...	1179307	1

- 13 937 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6146 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	311 (> 99,8392 %)	0 (< 0,1608 %)	40 035 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	51 (> 99,0196 %)	0 (< 0,9804 %)	36 423 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	54 (98,1818 %)	1 (1,8182 %)	13 937 (> 99,9964 %)

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
20038	20038	0,00	25,22
20181	20181	0,00	16,70
20199	20199	0,00	16,55
20244	20244	0,00	52,79
20790	20038	4,97	19,88
20996	20996	0,00	56,49
21447	20038	10,24	24,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stearinsäure 50**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20072-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum; Acidum stearinicum

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 *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	90574279	20072	18	F 2009 000 976
Caelo	Stearinsäure 50	12241910	20869	40	20120831

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 58 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 288 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Stearinsäure 50*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Caelo	Stearinsäure 50	11103706	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241915	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Stearinsäure 50* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	58 (> 99,1379 %)	0 (< 0,8621 %)	40 288 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20072	20072	0,00	78,28
20869	20072	8,32	78,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfacetamid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20695-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Albucid®; Sulfacetamidum; Sulfanilacetamid

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 *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfacetamid	11085910	20695	40	1402651
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	40	20140117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfacetamid	10145802	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC 12.08.13 EK9,31	Sulfacetamid	11085912	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-01	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	3
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-02	1
Klenk	Sulfacetamid	11085904	1

- 13 983 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfacetamid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	50 (83,3333 %)	10 (16,6667 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	0 (k.A.)	13 983 (> 99,9964 %)

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
20695	20695	0,00	69,34
21633	20695	8,66	68,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfadiazin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20753-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum; Sulfapyrimidin

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 *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	12164101	20753	40	1402053

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sulfadiazin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfadiazin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	11194204	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfadiazin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20753	20753	0,00	104,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfanilamide**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20761-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfanilamide; Sulfanilamidum

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 *Sulfanilamide* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
MP Biomedicals	Sulfanilamide	M3567	20761	40	1402054

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sulfanilamide*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sulfanilamide*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfanilamide*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfanilamide* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20761	20761	0,00	98,46

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sulfoguaiacol-Hydrat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20327-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sulfoguaiacol-Hydrat; Kalium sulfuajacolicum; Sulfoguaiacolum hydricum

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 *Sulfoguaiacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfoguaiacol-Hy...	10353605	20327	40	AR-13-FG-001235-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sulfoguaiacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sulfoguaiacol-Hydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfoguaiacol-Hydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sulfoguaiacol-Hydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20327	20327	0,00	112,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tannin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20018-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tannin; Acidum tannicum; Gallusgerbsäure; Gerbsäure; Tanninum

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 *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tannin	81318508	20018	90	I 2009 000 302
Caelo	Tannin	12336016	21608	40	20121127
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653	40	20131011

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 176 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	12336016	20
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	20

- 36 434 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 62 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	12171106	6
Noweda	Tannin	11G01-N08	1
Caelo	Tannin	10315107	3
Caelo	Tannin	10019007	2
Caelo	Tannin	12336001	9
Caelo	Tannin	12336007	2
Sanacorp	Tannin	12171102	1
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Phönix	Tannin	10315110	2
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	1
Caelo	Tannin	12336013	1
Caelo	Tannin	11302307	5
Fagron	Tannin	12E21-N04	3
Caelo	Tannin	12336014	2
Caelo	Tannin	12171101	7
Caelo	Tannin	12336009	5
Fagron	Tannin	12A27-N01	1
Caelo	Tannin	12336005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Caelo	Tannin	12171103	1
Caelo	Tannin	12301515	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Fagron	Tannin	12H14-N05	1
Caelo	Tannin	9128601	1
Caelo	Tannin	12336016	1
Caelo	Tannin	4413I1052	1

- 13 930 Spektren von 185 *Apo-Ident*-Kunden aus 6151 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tannin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	40 176 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	62 (> 99,1935 %)	0 (< 0,8065 %)	13 930 (> 99,9964 %)

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
20018	20018	0,00	74,36
21608	20018	15,64	81,99
21653	20018	14,93	85,80

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20403-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

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 *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Taurin	10K15-N01	20403	40	20101118
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 10 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Taurin	1306024-01	10

- 36 464 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
El Compra Import	Taurin	1202125	2

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Taurin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	36 464 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20403	21108	2,18	127,44
21108	21108	0,00	126,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Testosteron**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20591-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

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 *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	20591	40	zu erfassen
Fagron	Testosteron	12F13-N02	20729	40	zu erfassen
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	20961	40	1402309
Caelo	Testosteron	13406004	21370	40	20131219
Caelo	Testosteron	13406004	21371	40	20131219

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 146 Spektren aus insgesamt 922 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Testosteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteron	10F14-N01	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	2
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	1
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	3
Caelo	Testosteron	13134804	1
Fagron	Testosteron	12F13-N02	2
Caelo	Testosteron	13134806	4
Caelo	Testosteron	12176301	1
EuRho	Testosteron	1106011-03	2
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Caelo	Testosteron	13406004	1
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	1
Großhandel	Testosteron	13610-N03	1
Großhandel	Testosteron	13G10-N03	1

- 13 971 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6163 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Testosteron* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	40 146 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	19 (90,4762 %)	2 (9,5238 %)	13 971 (> 99,9964 %)

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
20591	20591	0,00	28,40
20729	20729	0,00	24,24
20961	20961	0,00	22,77
21370	20961	10,06	22,85
21371	20961	8,65	22,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Testosteronpropionat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20096-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas; Testosteronum propionicum

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 *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteronpropi...	92454369	20096	20	F 2009 000 974
Caelo	Testosteronpropi...	12163607	20880	40	AR-15-FG-000623-01
Euro OTC	Testosteronpropi...	1109024-02	21644	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 246 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 70 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	10235821	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	7
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	4
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	2
Noweda	Testosteronpropionat	11K18-N04	7
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	1
Finze	Testosteronpropionat	10366002	1
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	3
Anzag 21.02.2013	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	2
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	3
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	1
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	4
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	1
Apomix / AHD	Testosteronpropionat	40/14	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP-12J10-N08Tp	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	1
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1

- 13 922 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6134 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Testosteronpropionat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	40 246 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	70 (> 99,2857 %)	0 (< 0,7143 %)	13 922 (> 99,9964 %)

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
20096	20096	0,00	10,35
20880	20880	0,00	15,67
21644	21644	0,00	11,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracain Base**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20947-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracain Base; Tetracainum

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 *Tetracain Base* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracain Base	12L19-N10	20947	40	zu erfassen
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	21603	40	AR-14-FG-012475-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracain Base	10H05-N08	40
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04292915	40
Fagron	Tetracain Base	14A16-B04-292916	60
Euro OTC	Tetracain Base	1405025-01	20

- 36 314 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 16 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain Base*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Tetracain Base	1303018-01	1
Fagron	Tetracain Base	12F29-N05	4
Fagron	Tetracain Base	11D07-N20	1
Fagron	Tetracain Base	11G12-N13	3
Fagron	Tetracain Base	11L09-N03	2
Euro OTC	Tetracain Base	1312034-01	1
Fagron	Tetracain Base	12F26-N05	1
Caelo	Tetracain Base	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain Base	12H23-N07	1
Fagron	Tetracain Base	13D30-N11	1

- 13 976 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6166 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tetracain Base* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	120 (75,0000 %)	40 (25,0000 %)	36 314 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	9 (k.A.)	7 (k.A.)	13 976 (> 99,9964 %)

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
20947	20947	0,00	68,16
21603	21603	0,00	68,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracainhydrochlorid**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20037-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Pantocain®; Tetracaini hydrochloridum; Tetracainum hydrochloricum

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 *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracainhydroch...	83228149	20037	40	I 2009 000 288
Caelo	Tetracainhydroch...	12019822	20924	40	20120228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 41 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	40
Caelo	Tetracainhydrochlorid	83228149	1

- 36 433 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 153 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	19
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	12
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4827030	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-02	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	4
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	11
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	6
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	5
Phönix	Tetracainhydrochlorid	130301201	2
Sino Phyto	Tetracainhydrochlorid	12019816	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	3
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	9
Orgamol Pharma	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	9
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019810	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	10
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13q11-n07	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	3
gehe	Tetracainhydrochlorid	1303012	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	111001002	1
Großhandel	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1

- 13839 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6130 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tetracainhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	1 (2,4390 %)	40 (97,5610 %)	36 433 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	125 (81,6993 %)	28 (18,3007 %)	13 839 (> 99,9964 %)

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
20037	20037	0,00	44,86
20924	20037	8,51	45,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20044-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum; Tetracyclinum hydrochloricum

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 *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tetracyclinhydro...	09C25-N10	20044	40	I2009 000 352
Euro OTC	Tetracyclinhydro...	1302012-01	21079	30	1411585
Caelo	Tetracyclinhydro...	13201303	21427	40	20130807

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201303	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 42 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	3
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	4
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	10
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353616	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1

- 13 950 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6158 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tetracyclinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	38 (90,4762 %)	4 (9,5238 %)	13 950 (> 99,9964 %)

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
20044	20044	0,00	39,28
21079	21079	0,00	44,64
21427	20044	8,03	42,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Theobromine, 99%**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21086-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Theobromine, 99%; Theobromine; Theobrominum

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 *Theobromine, 99%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Alfa Aesar	Theobromine, 99%	A11861	21086	39	1404522

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 39 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Theobromine*, 99%. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 307 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Theobromine*, 99%.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alfa Aesar	Theobromine, 99%	A11861	5

- 36 469 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theobromine*, 99%.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theobromine*, 99% ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	39 (> 98,7179 %)	0 (< 1,2821 %)	40 307 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	36 469 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
21086	21086	0,00	51,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Theophyllin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20723-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

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 *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin	12166316	20723	40	1402055

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Theophyllin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12166305	3
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	12166312	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theophyllin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	2 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20723	20723	0,00	63,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20831-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllin-Aethylendiaminum hydricum; Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum

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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy...	12363708	20992	30	zu erfassen
Caelo	Theophyllin-Ethy...	13268609	21549	40	1412133

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 236 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	40 236 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20831	21549	6,67	38,62
20992	20992	0,00	30,58
21549	21549	0,00	34,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Thiaminchloridhydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20566-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Aneurinchlorid-hydrochlorid; Aneurinum hydrochloricum; Thiamini - hydrochloridum

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 *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thiaminchloridhy...	12D16-N02	20566	40	1402585
Caelo	Thiaminchloridhy...	11371302	20570	40	20120131
Caelo	Thiaminchloridhy...	14069502	21478	40	20140321
Caelo	Thiaminchloridhy...	14069502	21511	40	20140321

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 186 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1106001-01	40
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	10316406	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-02	60
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	20
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	20

- 36 254 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1

- 13987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Thiaminchloridhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	40 186 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	220 (> 99,7727 %)	0 (< 0,2273 %)	36 254 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20566	20566	0,00	51,10
20570	20566	13,01	52,26
21478	20566	20,62	56,18
21511	20566	29,43	62,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thiomersal**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20702-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thiomersal; Thiomersalum

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 *Thiomersal* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	20702	40	1401417

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Thiomersal*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Thiomersal*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Thiomersal	13E22-N13	1
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Thiomersal	12C08-N02	1

- 13 988 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Thiomersal* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	3 (k.A.)	1 (k.A.)	13 988 (> 99,9964 %)

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
20702	20702	0,00	33,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Thymol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20003-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

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 *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thymol	82563169	20003	40	I 2009 000 265
Caelo	Thymol	14025805	21469	40	20140127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Thymol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Thymol	1312022-02	60
Caelo	Thymol	14025805	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 20 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thymol	11358610	2
Euro OTC	Thymol	1202028-01	1
Caelo	Thymol	11178716	1
Fagron	Thymol	12K01-N02	2
Caelo	Thymol	13288802	1
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Fagron	Thymol	12H29-N02	2
Caesar § Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
Caelo	Thymol	11358616	2
Caelo	Thymol	11358607	2
Fagron	Thymol	12B06-N11	1
Fagron	Thymol	713575	1

- 13972 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Thymol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	19 (95,0000 %)	1 (5,0000 %)	13 972 (> 99,9964 %)

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
20003	20003	0,00	54,94
21469	20003	1,72	54,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tobramycinsulfat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20951-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas; Tobramycinum sulfuricum

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 *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	20951	40	1404541
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tobramycinsulfat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tobramycinsulfat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20951	20951	0,00	12,62
21624	21624	0,00	14,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tosylchloramid-Natrium**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20133-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Chloramin-T; Chloraminum; Natriumsulfamidochlorid; Tosylchloramidum natricum

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 *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tosylchloramid-N...	9359512	20133	40	20091230
Caelo	Tosylchloramid-N...	13103201	20864	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-N...	13361602	21115	40	1407634

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tosylchloramid-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 26 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116709	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11210803	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	12/22-B02-288834	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103201	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323601	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103202	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323608	1

- 13 966 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6157 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tosylchloramid-Natrium* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	26 (> 98,0769 %)	0 (< 1,9231 %)	13 966 (> 99,9964 %)

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
20133	21115	9,81	41,10
20864	21115	11,10	32,70
21115	21115	0,00	39,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tragant, gepulvert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20154-2015-03-20
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tragant, gepulvert; Tragacantha albiss. plv.; Traganth, gepulvert

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 *Tragant, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
zu erfassen	Tragant, gepulvert	zu erfassen	20154	40	zu erfassen
Caelo	Tragant, gepulvert	9105901	20167	40	20090420
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	21459	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 755 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tragant, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tragant, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	20

- 36 403 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 16 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tragant, gepulvert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Tragant, gepulvert	12108807	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	2
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	2
Caelo	Tragant, gepulvert	13204701	2
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204705	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204703	2
Euro OTC	Tragant, gepulvert	12285401	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13204702	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285405	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12108801	1

- 13 970 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6164 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tragant, gepulvert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 403 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	16 (k.A.)	0 (k.A.)	13 970 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20154	21459	19,73	46,79
20167	21459	11,45	47,44
21459	21459	0,00	45,60

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tranexamsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20397-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

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 *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tranexamsäure	11J11-N05	20397	40	AR-12-FG-010245-01
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	40	20140331

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tranexamsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tranexamsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20397	20397	0,00	88,34
21654	20397	16,96	83,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tretinoin, mikronisiert**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20474-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tretinoin, mikronisiert; Tretinoinum; Vitamin-A-Säure

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 *Tretinoin, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tretinoin, mikro...	11284703	20474	40	AR-13-FG-001228-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 121 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	9364503	41
zu erfassen	Tretinoin, mikronisiert	zu erfassen	40
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	11A27-N01	40

- 36 353 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 81 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FARGON	Tretinoin, mikronisiert	11a27-n01	1
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	12I06-N01	5
Noweda	Tretinoin, mikronisiert	12023302	10
Euro OTC	Tretinoin, mikronisiert	10429AX21	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	13195002	8
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	12D05-N08	3
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320204	1
Sanacorp	Tretinoin, mikronisiert	12/06-N01	1
Sanacorp	Tretinoin, mikronisiert	12320302	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	14093502	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12102904	2
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	20120601	2
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320201	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320301	2
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320209	3
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320207	2
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12102902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	13B05-B02-287361	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	13278102	2
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320205	2
Phönix	Tretinoin, mikronisiert	1109014-02	2
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	13B05-B02-287360	3
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	11225511	2
Euro OTC	Tretinoin, mikronisiert	1304028-01	3
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12320203	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	1304028-02	4
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	13308004	2
Euro OTC	Tretinoin, mikronisiert	1008021-02	2
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	13D30-N14-3365319091	1
Euro OTC	Tretinoin, mikronisiert	13041028-01	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	412051/4	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	14093503	1
Kehr	Tretinoin, mikronisiert	1109014-01	1
Fagron	Tretinoin, mikronisiert	13D30-N14	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	14040504	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	11225506	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	12367103	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	11225504	1
Caelo	Tretinoin, mikronisiert	711212563	1

- 13911 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6136 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tretinoin, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	19 (15,7025 %)	102 (84,2975 %)	36 353 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	13 (16,0494 %)	68 (83,9506 %)	13 911 (> 99,9964 %)

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
20474	20474	0,00	23,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolon, mikronisiert**
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20564-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolon, mikronisiert; Triamcinolonum micronisatum

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 *Triamcinolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	12A03-N09	20564	40	1403253
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	12A03-N09	20730	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mi. ...	12K07-N13	20936	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Triamcinolon, mikronisiert*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	4
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12146612	1

- 13 981 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6170 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Triamcinolon, mikronisiert* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	7 (k.A.)	4 (k.A.)	13 981 (> 99,9964 %)

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
20564	20564	0,00	43,60
20730	20564	17,39	50,75
20936	20936	0,00	49,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triamcinolonacetonid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20765-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum; Triamcinolonum acetonatum

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 *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Triamcinolonacet...	12E15-N03	20765	50	1412051
Caelo	Triamcinolonacet...	12301505	20769	40	zu erfassen
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1303001-02	20910	40	20130815
Fagron	Triamcinolonacet...	13C13-N20	21043	40	zu erfassen
Caelo	Triamcinolonacet...	13256607	21061	40	zu erfassen
Euro OTC	Triamcinolonacet...	1211013-02	21072	30	20130417
Caelo	Triamcinolonacet...	13379921	21587	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 066 Spektren aus insgesamt 919 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	80890079	30
Fagron	Triamcinolonacetonid	zu erfassen	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	20

- 36 384 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 284 Spektren von 112 *Apo-Ident*-Kunden aus 97 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	24
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	22
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	13
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267711	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220342	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	7
Noweda	Triamcinolonacetonid	1112023-02	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	12110-N09	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301503	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220311	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110004-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	11
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1206008-01	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-02	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	5
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301508	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301518	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516 (NP)	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	122301508	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267714	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220340	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124803	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1217307	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-No3	1
Kehr	Triamcinolonacetonid	1267708	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364422	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1601312516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1802212516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1

- 13 708 Spektren von 184 *Apo-Ident*-Kunden aus 6081 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Triamcinolonacetonid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	280 (> 99,8214 %)	0 (< 0,1786 %)	40 066 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	90 (> 99,4444 %)	0 (< 0,5556 %)	36 384 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	283 (99,6479 %)	1 (0,3521 %)	13 708 (> 99,9964 %)

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
20765	20765	0,00	8,91
20769	20769	0,00	7,85
20910	20769	4,09	8,07
21043	21043	0,00	6,73
21061	21061	0,00	8,25
21072	21061	1,64	9,74
21587	21587	0,00	4,91

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triclosan**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20005-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

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 *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	83452249	20005	40	I 2009 000 266
Caelo	Triclosan	13391808	21509	40	20131211

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 141 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	14121209	60
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	60
Caelo	Triclosan	83452249	1
Caelo	Triclosan	13391808	20

- 36 333 Spektren aus insgesamt 940 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 423 Spektren von 121 *Apo-Ident*-Kunden aus 108 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	10290812	1
Caelo	Triclosan	12359105	6
FARGON	Triclosan	12c21-n05	7
Fagron	Triclosan	12G17-N04	32
Fagron	Triclosan	13H09-N01	28
Fagron	Triclosan	13D02-N02	53
Fagron	Triclosan	12L06-0003	1
Fagron	Triclosan	13D02-N0Z	1
Fagron	Triclosan	10006226	1
Caelo	Triclosan	11076715	1
Fagron	Triclosan	12C21-N05	23
Fagron	Triclosan	11D20-N10	5
Fagron	Triclosan	12L06-N01	33
Fagron	Triclosan	11J28-N02	7
Fagron	Triclosan	13/10-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Triclosan	11L19-N11	3
Caelo	Triclosan	1214510	1
Caelo	Triclosan	11d20-n10	2
Caelo	Triclosan	12145906	5
Fagron	Triclosan	13A11-N03	8
Phönix	Triclosan	1202018-01	3
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	4
Gehe	Triclosan	12359104	5
Gehe	Triclosan	12145910	8
Caelo	Triclosan	13247904	3
Caelo	Triclosan	12359106	9
Caelo	Triclosan	14052103	1
Caelo	Triclosan	11238014	1
Caelo	Triclosan	12359111	5
Caelo	Triclosan	12003205	9
Caelo	Triclosan	12359110	2
Fagron	Triclosan	4394083	3
EuRho	Triclosan	1107030-01	5
Caelo	Triclosan	11238002	1
Caelo	Triclosan	12145901	2
Euro OTC	Triclosan	1006024-01	1
AHD, 02,12,13	Triclosan	12359112	2
Fagron	Triclosan	12G17N04	1
Fagron	Triclosan	13H08-N10	10
Fagron	Triclosan	12G09-N09	6
Fagron	Triclosan	C12H7C1302	1
Caelo	Triclosan	12359109	2
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
Caelo	Triclosan	13391804	2
Caelo	Triclosan	12145909	5
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	6
Anzag 18.04.13 ek: 8.89EUR	Triclosan	12L06N01	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-01	3
Caelo	Triclosan	12145907	5
Caelo	Triclosan	13391807	1
Caelo	Triclosan	12359108	7
Caelo	Triclosan	12145908	6
Anzag/	Triclosan	5846205	3
Fagron	Triclosan	13D02N02	1
Fagron	Triclosan	12G09N09	1
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Fagron	Triclosan	13Do2-N02	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Caelo	Triclosan	12003210	3
Fagron	Triclosan	11H09-N02	7
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	1
Caelo	Triclosan	12145902	1
Caelo	Triclosan	12003201	4
Euro OTC	Triclosan	1206034-02	2
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
Fagron	Triclosan	12L06-N01	1
Fagron	Triclosan	12G17-No4	1
Fagron	Triclosan	13H09-No1	1
Caelo	Triclosan	1125204	1
Caelo	Triclosan	11238011	2
Caelo	Triclosan	13247905	3
Caelo	Triclosan	13247805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	2
Caelo	Triclosan	12145917	1
Sanacorp	Triclosan	13D02-No2	1
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35	1
Fagron	Triclosan	11A05-N13	1
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	3
Caelo	Triclosan	12359114	1
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Fagron	Triclosan	13H08-N-10	1
Caelo	Triclosan	13391802	1
Caelo	Triclosan	Ch:002/0913	1
Gehe	Triclosan	13247903	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289984	2
Fagron	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
Caelo	Triclosan	14052102	1
Caelo	Triclosan	11238003	2
Gehe	Triclosan	11/28-N02	1
Fagron	Triclosan	12C21-N05	1
Gehe	Triclosan	11/19-N11	1
Fagron	Triclosan	12C21-n05	1
Fagron	Triclosan	12g17-n04	5
Fagron	Triclosan	12d02-n02	1
Caelo	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	12003202	1
Fagron	Triclosan	1209213402	1
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Fagron	Triclosan	1403217068	1
Fagron	Triclosan	2901313402	1

- 13 569 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6069 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Triclosan* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	141 (> 99,6454 %)	0 (< 0,3546 %)	36 333 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	406 (95,9811 %)	17 (4,0189 %)	13 569 (> 99,9963 %)

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
20005	20005	0,00	60,17
21509	20005	5,01	56,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Trometamol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20004-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolum

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 *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Trometamol	83303189	20004	40	I 2009 000 276
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	20130709
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Trometamol*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 104 Spektren von 76 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Trometamol	11376005	6
Caelo	Trometamol	13095902	10
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Noweda	Trometamol	12113502	2
Apotheke in Steinkuhl	Trometamol	120104/11	1
Caelo	Trometamol	13095901	7
Caelo	Trometamol	13095911	7
Gehe	Trometamol	11025103	1
Caelo	Trometamol	12113506	4
Caelo	Trometamol	11160714	3
Caelo	Trometamol	11160707	2
Anzag	Trometamol	12113512	9
Caelo	Trometamol	11376006	4
Fagron	Trometamol	13E22-N05	4
Fagron	Trometamol	12K14-N05	2
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	2
Caelo	Trometamol	12113515	4
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Caelo	Trometamol	12113510	1
Fagron	Trometamol	12I27-No3	1
Caelo	Trometamol	13095910	1
Fagron	Trometamol	13C08-N07	2
Fagron	Trometamol	294101	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	13095912	6
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Sanacorp	Trometamol	8386F030	1
Caelo	Trometamol	1339103	1
Caelo	Trometamol	11160711	1
Caelo	Trometamol	13339103	2
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	1
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	13339108	2
Caelo	Trometamol	13339107	1
Fagron	Trometamol	C4H11N03	1
Fagron	Trometamol	11H08-N05	1
Fagron	Trometamol	12k14n05	1
Fagron	Trometamol	286158	1
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Caelo	Trometamol	12113511	1
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Caelo	Trometamol	314Q2519	1

- 13 888 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6133 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Trometamol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	104 (> 99,5192 %)	0 (< 0,4808 %)	13 888 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20004	20004	0,00	31,58
20856	20004	8,13	35,70
21358	20004	6,32	30,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tropicamid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20598-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

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 *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20598	40	zu erfassen
Fagron	Tropicamid	12C26-N02	20626	40	20120413

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tropicamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Tropicamid	zu erfassen	40
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	60

- 36 374 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tropicamid	12104-n03	1
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	13A30-N06	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tropicamid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	41 (41,0000 %)	59 (59,0000 %)	36 374 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	1 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20598	20598	0,00	64,65
20626	20598	10,78	64,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tryptophan**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20336-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tryptophan; L-Tryptophan Inf.; Tryptophanum; Tryptophanum Inf.

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 *Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tryptophan	11G25-N02	20336	40	20110805
Fagron	Tryptophan	09L28-N03	20369	40	20091229
Fagron	Tryptophan	10I28-806	20387	40	AR-13-FG-000201-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tryptophan*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tryptophan	11G25-N02	1
Euro OTC	Tryptophan	1307004-01	2
Fagron	Tryptophan	12B14-N15	1
Caelo	Tryptophan	131046	1
euroct/gehe	Tryptophan	1212010-01	5

- 13 982 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6171 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tryptophan* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	13 982 (> 99,9964 %)

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
20336	20387	6,79	36,45
20369	20387	1,72	46,87
20387	20387	0,00	49,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrosin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 21574-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrosin; L-Tyrosin; Tyrosinum

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 *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574	40	1411030
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	21586	40	20140217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrosin	10D28-N17	40
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	20
Euro OTC	Tyrosin	L1401037-01	20

- 36 394 Spektren aus insgesamt 941 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tyrosin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tyrosin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	76 (95,0000 %)	4 (5,0000 %)	36 394 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
21574	21574	0,00	61,63
21586	21574	14,02	60,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tyrothricin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20732-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

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 *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	20732	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Tyrothricin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tyrothricin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tyrothricin	13A14-N04	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Tyrothricin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	1 (1,6667 %)	59 (98,3333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20732	20732	0,00	31,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ubidecarenon**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20392-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Coenzym Q10; Ubidecarenonum

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 *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE-11100005	20392	40	Ar-12-FG-008250-01
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	40	20140127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ubidecarenon	10H19-N10	40
Caelo	Ubidecarenon	14004504	20

- 36 414 Spektren aus insgesamt 942 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ubidecarenon*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cfm Oskar Tropitzsch	Ubidecarenon	5300001	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ubidecarenon* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20392	20392	0,00	55,72
21247	20392	18,86	56,98
21388	20392	12,67	55,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Uridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20744-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

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 *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744	55	1402481

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 55 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 291 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 5 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Uridin	11G07-N04	5

- 36 469 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Uridin	721010040	2
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Fagron	Uridin	13D29-N06	3
Fagron	Uridin	13D29-N06	1

- 13 984 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Uridin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	55 (> 99,0909 %)	0 (< 0,9091 %)	40 291 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	36 469 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	3 (k.A.)	13 984 (> 99,9964 %)

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
20744	20744	0,00	50,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Valin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20405-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Valin; L-Valin; Valinum

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 *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Valin	L1006023-01	20405	40	AR-12-FG-007776-01
Fagron	Valin	11A19-N15	20737	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Valin*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Valin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Fagron	Valin	13B13-N05	1

- 13 990 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6174 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Valin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	2 (k.A.)	0 (k.A.)	13 990 (> 99,9964 %)

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
20405	20405	0,00	16,37
20737	20737	0,00	17,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vanillin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20204-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

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 *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Vanillin	10L22-N17	20204	40	Ar-12-FG-002700-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Vanillin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	07F29-N07	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 22 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Vanillin	12H09-N06	3
Fagron	Vanillin	10L22-N17	1
Caelo	Vanillin	12079412	3
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
Fagron	Vanillin	13J01-N07	2
Caelo	Vanillin	12079417	1
Caelo	Vanillin	112901	1
Caelo	Vanillin	90961269	1
Caelo	Vanillin	12079424	1
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Fagron	Vanillin	12K07-N19	1
Caelo	Vanillin	12h09-n06	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Vanillin	10066830	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079401	1
Fagron	Vanillin	314Q2548	1

- 13 970 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6161 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Vanillin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	39 (97,5000 %)	1 (2,5000 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	11 (50,0000 %)	11 (50,0000 %)	13 970 (> 99,9964 %)

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
20204	20204	0,00	52,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wachse / Fette
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20033-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Cacao oleum; Cera; Cetyl palmitas 15; Cetylum palminicum 15; Cetyl palmitat 15; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natriumlaurylsulfat; Natrium laurylsulfuricum; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Oleum Cacao; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum in rotulis; Pastilliertes Hartfett; Wachs

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 *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wachs	83038199	20033	40	I 2009 000 295
Caelo	Kakaobutter	81070139	20035	85	I 2009 000 296
Caelo	Hartfett, pastil...	10158804	20174	40	20100709
Caelo	Natriumdodecylsu...	10229510	20237	40	20100819
Caelo	Hartfett, pastil...	9318225	20339	40	Ar-12-FG-008588-01
Caelo	Paraffin, mikrok...	11100708	20400	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hartparaffin, Pl...	11166916	20461	40	Ar-13-FG-001125-01
Spinnrad	Wachs	1012402004	20747	40	zu erfassen
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	20865	40	1402429
Caelo	Natriumdodecylsu...	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Hartfett, pastil...	12158122	21067	30	20120627
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	40	20130930
Caelo	Wachs	13335507	21433	40	20131011
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Wachs	13378619	21483	40	zu erfassen
Caelo	Hartfett, pastil...	14126203	21521	40	20140425

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 675 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 39 671 Spektren aus insgesamt 910 Chargen von 358 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 422 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
zu erfassen	Cetylpalmitat 15	zu erfassen	17
Caelo	Wachs	11285001	40
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	40
Caelo	Wachs	10364838	40
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	50
zu erfassen	Kakaobutter	zu erfassen	50
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	60
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307104	60
Caelo	Kakaobutter	81070139	5
Caelo	Wachs	13335507	20

- 36 052 Spektren aus insgesamt 936 Chargen von 454 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 508 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 195 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	71326048	2
Caelo	Wachs	12367915	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	3
Caelo	Wachs	12367910	8
Caelo	Wachs	13335502	6
Caelo	Wachs	13031231	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	60084402	1
sanacorp	Hartfett, pastilliert	267773	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	8
Noweda	Wachs	11308305	2
Noweda	Wachs	12124801	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	1
Caelo	Kakaobutter	12040810	1
Caelo	Wachs	11285008	2
Caelo	Wachs	110124	1
Caelo	Wachs	10364829	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	2
Noweda	Wachs	280A120627	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345909	3
Caelo	Wachs	12124805	6
Caelo	Wachs	12257009	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243403	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	6
Noweda	Kakaobutter	11117813	3
Finze	Wachs	10145002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Wachs	12124810	4
Caelo	Wachs	12367901	13
Caelo	Kakaobutter	13027202	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014606	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	277212	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	3
Caelo	Kakaobutter	13292013	4
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
Caelo	Kakaobutter	11117806	1
Caelo	Kakaobutter	13292012	2
Caelo	Kakaobutter	13027221	6
Caelo	Kakaobutter	13027226	3
Alliance	Wachs	280A130115	6
Caelo	Kakaobutter	12270203	4
Caelo	Wachs	12124807	1
Caelo	Wachs	11285015	1
Caelo	Wachs	13031201	3
Caelo	Wachs	12124812	3
Caelo	Wachs	11285014	2
Caelo	Wachs	12367916	3
Caelo	Wachs	13335503	2
Caelo	Wachs	12367912	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Kakaobutter	13027207	5
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Phönix	Wachs	12367904	5
Phönix	Wachs	13031206	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	1
Caelo	Kakaobutter	13292001	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Caelo	Wachs	13335508	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	1
Euro OTC	Kakaobutter	12342003	7
Caelo	Wachs	12257002	2
Caelo	Wachs	12257012	3
Euro OTC	Wachs	1201012-01	1
Caesar/Noweda	Wachs	12124811	3
Caelo	Wachs	4910A-01239	1
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
Klenk	Wachs	282A120627	1
Caelo	Wachs	12257004	2
Fagron	Wachs	12D23-N05	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Caelo	Wachs	12124806	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	1
Caelo	Wachs	13031220	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109616	1
Caelo	Kakaobutter	11117816	2
Anzag	Kakaobutter	12342004	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	3
Klenk	Wachs	290A120627	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	2
Caelo	Wachs	12124814	2
Fagron	Wachs	13B04-N04	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	5
Caelo	Kakaobutter	13292007	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	3
Caelo / Noweda	Kakaobutter	13292011	2
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Klenk	Wachs	290A110803	1
Bombastus	Wachs	267702	2
Bombastus	Wachs	270682	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	1
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Caelo	Kakaobutter	12270210	1
Caelo	Kakaobutter	12270202	24
Caelo	Kakaobutter	13140407	18
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	12270209	1
Caelo	Wachs	13378603	1
Caelo	Wachs	13031222	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs	11308311	1
Klenk	Wachs	290A081210	1
Caelo	Wachs	10145019	1
Caelo	Wachs	12124817	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194106	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10356001	1
Caelo	Wachs	13031239	4
Caelo	Wachs	13335507	1
Gehe	Wachs	12079412	1
Caelo	Kakaobutter	12040807	1
Caelo	Kakaobutter	13140405	2
Caelo	Wachs	12257022	1
Caelo	Wachs	12330116	1
Caelo	Wachs	10364810	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	13027224	3
Caelo	Kakaobutter	13027227	2
Caelo	Kakaobutter	13292006	1
Caelo	Wachs	12124816	1
Caelo	Wachs	12367911	2
Klenk	Wachs	280A13011A	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	2
Caelo	Wachs	12367916-3429311150	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	1
Caelo	Kakaobutter	12270205	5
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099008	1
Caelo	Kakaobutter	11117820	1
Caelo	Kakaobutter	12270206	10
Caelo	Kakaobutter	12270212	10
Caelo	Kakaobutter	13140404	20
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	11166916	1
Fagron	Wachs	13804-N04	1
Kehr	Wachs	10F03-N09	1
Fagron	Wachs	12K20B05287421	1
Caelo	Wachs	10364814	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11285001	2
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Caelo	Kakaobutter	11079612	1
Caelo	Kakaobutter	11079607	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018208	7
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	10068402	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	3
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	12228808	5
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228818	4
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Alliance Healthcare	Cetylpalmitat 15	13131905	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	12D19-No2	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228801/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Gehe	Cetylpalmitat 15	11216007	1

- 13 484 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 5984 Chargen von 384 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Wachse / Fette* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0013 %)	675 (> 99,9259 %)	0 (< 0,0741 %)	39 671 (> 99,9987 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	322 (76,3033 %)	100 (23,6967 %)	36 052 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0037 %)	409 (80,5118 %)	99 (19,4882 %)	13 484 (> 99,9963 %)

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
20033	20033	0,00	78,86
20035	20035	0,00	89,01
20174	20339	7,39	80,69
20237	20986	5,84	58,00
20339	20339	0,00	68,00
20400	20400	0,00	54,91
20461	20461	0,00	72,52
20747	20033	4,29	78,27
20865	20865	0,00	72,69
20986	20986	0,00	60,84
21067	20339	3,42	75,00
21316	20339	28,05	57,56
21433	20033	4,70	70,96
21482	20035	6,05	79,35
21483	21483	0,00	61,56
21521	20339	16,87	77,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wasserfreies Magnesiumcitrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20616-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wasserfreies Magnesiumcitrat; Magnesii citras anhydricus; Magnesium citricum siccum; Magnesiumcitrat, wasserfrei

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 *Wasserfreies Magnesiumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Paul Lohm...	Wasserfreies Mag...	1040331	20616	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wasserfreies Magnesiumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Wasserfreies Magnesiumcitrat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Wasserfreies Magnesiumcitrat*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Wasserfreies Magnesiumcitrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20616	20616	0,00	30,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Weinsäure**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20014-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

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 *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weinsäure	90800249	20014	40	I 2009 000 303
Caelo	Weinsäure	10199711	20493	40	AR-13-FG-002958-01
Caelo	Weinsäure	12044101	20494	40	20120224

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Weinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	13217803	60

- 36 414 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 51 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	13116308	3
Noweda	Weinsäure	11G19-N08	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Weinsäure	12044103	4
Fagron	Weinsäure	10024	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Otto Fischer	Weinsäure	7020601	1
Euro OTC	Weinsäure	12044101	3
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	2
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Caelo	Weinsäure	11169406	1
Caelo	Weinsäure	10180708	1
Caelo	Weinsäure	13116306	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	1
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	1
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Caelo	Weinsäure	12044102	2
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1
Caelo	Weinsäure	12286906	1
Caelo	Weinsäure	10b25-n05	1
Caelo	Weinsäure	9494239	1
Caelo	Weinsäure	10199706	1
Caelo	Weinsäure	12044112	1
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
Fagron	Weinsäure	2405211053	1
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1

- 13 941 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6139 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Weinsäure* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	36 414 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	49 (96,0784 %)	2 (3,9216 %)	13 941 (> 99,9964 %)

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	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20014	20014	0,00	46,73
20493	20493	0,00	52,84
20494	20014	2,58	45,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wollwachsalkohole (pestizidarm)
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20495-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole (pestizidarm); Alchoholes adipis lanae; Alchoholes Lanae

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 *Wollwachsalkohole (pestizidarm)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Wollwachsalkohol...	11214708	20495	40	Ar-13-FG-001851-01
Caelo	Wollwachsalkohol...	13380601	21520	40	1412037

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole (pestizidarm)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Wollwachsalkohole (pestizidarm)*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole (pestizidarm)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole (pestizida...	13083906	1
Caelo	Wollwachsalkohole (pestizida...	13083912	1
Caelo	Wollwachsalkohole (pestizida...	12340505	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Wollwachsalkohole (pestizidarm)* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	2 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20495	20495	0,00	53,49
21520	21520	0,00	34,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylitol**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20994-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylit; Xylitolium

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 *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dr. Pfeifer	Xylitol	10BIZU130702	20994	40	zu erfassen
Dr. Pfeifer	Xylitol	130610	21099	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Xylitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dr. Pfeifer	Xylitol	zu erfassen	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylitol	13230305	1
Caelo	Xylitol	12039003	1
Caelo	Xylitol	13230302	1

- 13 989 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6173 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Xylitol* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	3 (k.A.)	13 989 (> 99,9964 %)

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
20994	20994	0,00	40,92
21099	20994	1,66	41,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20025-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum; Xylometazolinum hydrochloricum

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 *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylometazolinhyd...	91206209	20025	40	I 2009 000 289
Caelo	Xylometazolinhyd...	13344901	21516	40	1501655

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 33 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1207906	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	2
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	9
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	6
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	1
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118805	1

- 13 959 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6158 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Xylometazolinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	15 (75,0000 %)	5 (25,0000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	26 (78,7879 %)	7 (21,2121 %)	13 959 (> 99,9964 %)

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
20025	20025	0,00	18,97
21516	21516	0,00	19,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylose**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20517-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

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 *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylose	11L09-N11	20517	40	Ar-13-FG-008658-01
Caelo	Xylose	13133402	20868	40	zu erfassen
Caelo	Xylose	14218902	21606	40	Ar-14-FG-013086-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 923 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	14218902	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 14 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	13133414	1
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Fagron	Xylose	13133415	1
Gehe	Xylose	1000110821	1
Gehe	Xylose	xrf12020201	4
Gehe	Xylose	11J06-N01	1
Caelo	Xylose	12120102	3

- 13 978 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6168 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Xylose* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	14 (k.A.)	0 (k.A.)	13 978 (> 99,9964 %)

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
20517	20517	0,00	49,40
20868	20868	0,00	52,64
21606	21606	0,00	55,44

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zinkacetat-Dihydrat
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20398-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetat dihydricus; Zincum aceticum purum

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 *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkacetat-Dihyd...	10302505	20398	40	Ar-13-FG-001886-01
Caelo	Zinkacetat-Dihyd...	11354901	20492	40	20111222

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Zinkacetat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	11354902	40

- 36 434 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	71359347	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316403	2
Fiebig	Zinkacetat-Dihydrat	211172/2	1
Gehe	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	1

- 13 987 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Zinkacetat-Dihydrat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	36 434 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	5 (k.A.)	0 (k.A.)	13 987 (> 99,9964 %)

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
20398	20398	0,00	45,59
20492	20398	14,54	52,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zinkgluconat**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20379-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zinci gluconas; Zincum gluconicum

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 *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Zinkgluconat	1111002-01	20379	40	AR-12-FG-008661-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Zinkgluconat*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Zinkgluconat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1

- 13 991 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6175 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Zinkgluconat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	13 991 (> 99,9964 %)

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
20379	20379	0,00	33,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe (R,S)-Epinephrinhydrochlorid
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20929-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

(R,S)-Epinephrinhydrochlorid; Adrenalinum racemici hydrochloridum; D,L-Adrenalinhydrochlorid

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 (R,S)-Epinephrinhydrochlorid sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	12H08-N03	20929	40	1405536
Fagron	(R,S)-Epinephrin...	14A22-B05-291560	21567	40	zu erfassen

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14A22-B05-291560	20

- 36 454 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (R,S)-*Epinephrinhydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	36 454 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20929	20929	0,00	79,57
21567	21567	0,00	75,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **3,4-Diaminopyridin**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20317-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

3,4-Diaminopyridin; 3,4-Diaminopyridinum; Amifampridin; Amifampridinum

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 *3,4-Diaminopyridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20317	40	AR-13-FG-000195-01
Fagron	3,4-Diaminopyridin	10J14-N21	20526	40	AR-13-FG-000195-01
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	20901	40	20130606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 226 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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*.

- 1 Spektrum von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F05-N01	1

- 36 473 Spektren aus insgesamt 943 Chargen von 459 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *3,4-Diaminopyridin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11/14-N03	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	11K07-N02	1
Inresa	3,4-Diaminopyridin	580710001	2
Inresa	3,4-Diaminopyridin	508670001	1
Fagron	3,4-Diaminopyridin	13F07-N07	1

- 13 986 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6172 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *3,4-Diaminopyridin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	40 226 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	1 (k.A.)	0 (k.A.)	36 473 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	13 986 (> 99,9964 %)

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
20317	20317	0,00	99,61
20526	20526	0,00	99,63
20901	20317	16,39	100,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	20371-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid; Acidi aminolevulinici hydrochloridum; Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum

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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä...	11I30-N01	20371	40	AR-12-FG-007021-01
Fagron	5-Aminolevulinsä...	13K27-N02	21339	40	20131125

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 40 266 Spektren aus insgesamt 924 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	12093205	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	11355616	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	11I30-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	7447	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13C19-N05	3
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13K27-N02	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13H13-N07	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13J29-N03	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	13017402	1

- 13 980 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6167 Chargen von 390 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	80 (> 99,3750 %)	0 (< 0,6250 %)	40 266 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	10 (k.A.)	2 (k.A.)	13 980 (> 99,9964 %)

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
20371	20371	0,00	95,89
21339	20371	11,42	103,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **5-Fluorouracil**
Substanzklasse Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 20959-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

5-Fluorouracil; 5-Fluorouracilum

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 *5-Fluorouracil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	20959	40	1402308

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 90 812 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *5-Fluorouracil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 40 306 Spektren aus insgesamt 925 Chargen von 364 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *5-Fluorouracil*.
- 36 474 Spektren aus insgesamt 944 Chargen von 460 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *5-Fluorouracil*.
- 13 992 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 6176 Chargen von 391 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *5-Fluorouracil* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0012 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	40 306 (> 99,9988 %)
Typ B	0 (< 0,0014 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	36 474 (> 99,9986 %)
Typ C	0 (< 0,0036 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	13 992 (> 99,9964 %)

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
20959	20959	0,00	143,69

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)

In die Generierung des [chemometrischen Modells](#) gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 57 Chargen. Daran wurden 2265 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Buprenorphinhydr...	10242705	30	20100910
Caelo	Buprenorphinhydr...	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Codeinphosphat-H...	11234808	30	20110923
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	10223612	30	20100823
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Hydromorphonhydr...	10157908	60	20100623
Caelo	Hydromorphonhydr...	11029713	30	20110211
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Methadonhydrochl...	11043910	30	20110218
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydroch...	11184701	29	20110809
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochl...	9190426	30	20090701
Caelo	Phenobarbital	11045503	30	20110407
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G28-N11	60	zu erfassen
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G15-N02	30	zu erfassen
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	30	0814I-01280
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	36	0814I-01279
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29N01	40	zu erfassen
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Fentanylcitrat	11/19-N07	40	zu erfassen
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	4511E-07449	60	zu erfassen
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	40	0914B-01334
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolamhydroch...	11F20-N01	60	zu erfassen
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Geyer	Barbital-Natrium	60508	40	zu erfassen
Geyer	Morphinhydrochlo...	56311	40	zu erfassen
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	30	20110601

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Barbital-Natrium	zu erfassen	60	zu erfassen
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 497 Chargen. Daran wurden 16 495 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Aurica	Rosmarinblätter, ...	521306257	60	entfällt
Bombastus	Eichenrinde, ges. ...	254077	40	entfällt
Bombastus	Maisgriffel, ges. ...	274920	40	20820705
Bombastus	Tang, geschn.	272383	40	1406341
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	5	entfällt
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	20120322
Caelo	Anis	9325104	80	F 2010 000 053
Caelo	Anis	11370301	40	20120117
Caelo	Anis	11370301	40	20120117
Caelo	Anis	13333903	40	18.10.2013
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	20111110
Caelo	Anis, gepulvert	11306208	40	20111110
Caelo	Anis, gepulvert	11306204	40	AR-12-FG-007324-02
Caelo	Baldrianwurzel, ...	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138008	40	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, ...	12138005	40	1403809
Caelo	Bärlauchkraut, g. ...	11182205	40	zu erfassen
Caelo	Bärlauchkraut, g. ...	12380801	40	1404538
Caelo	Bibergeil, gepul. ...	13410403	40	20131231
Caelo	Bibergeil, gepul. ...	9117503	50	zu erfassen
Caelo	Bibergeil, gepul. ...	12137409	40	1402590
Caelo	Bibergeil, gepul. ...	13410403	40	20131231
Caelo	Bibergeil, gepul. ...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	20120705
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	30	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	40	20120411
Caelo	Bitterer Fenchel	11185504	80	20110706
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549
Caelo	Bittersüßstengel, ...	13254305	40	20130806
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042303	40	AR-12-FG-007209-01
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042302	40	entfällt
Caelo	Bockshornsamen, ...	12149605	40	20120629
Caelo	Bockshornsamen, ...	11042306	40	zu erfassen
Caelo	Boldoblätter, ge. ...	13367904	40	22.11.2013
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselsamen	11126212	40	entfällt
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Bruchkraut, gesc. ...	9346401	40	zu erfassen
Caelo	Bruchkraut, gesc. ...	13007505	40	1403462
Caelo	Buprenorphinhydr. ...	12172908	5	entfällt
Caelo	Buprenorphinhydr. ...	12172908	1	entfällt
Caelo	Buprenorphinhydr. ...	12172908	1	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Buprenorphinhydr...	10242705	10	20100910
Caelo	Cayennepfeffer, ...	10197606	40	AR-12-FG-008515-01
Caelo	Cayennepfeffer, ...	12014405	40	zu erfassen
Caelo	Chinarinde, gesc...	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, gesc...	14009304	40	zu erfassen
Caelo	Chinarinde, gesc...	13031007	40	20130207
Caelo	Chinarinde, gesc...	zu erfassen	40	entfällt
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237903	40	12.08.2013
Caelo	Cimicifugawurzel...	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281114	40	20101118
Caelo	Cimicifugawurzel...	10281112	40	20101118
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	10	entfällt
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	1	entfällt
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	1	entfällt
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	1	entfällt
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	5	entfällt
Caelo	Codeinphosphat-H...	11234808	10	20110923
Caelo	Codeinphosphat-H...	13071504	1	entfällt
Caelo	Curcumawurzelsto...	11160403	50	20110628
Caelo	Curcumawurzelsto...	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelsto...	10162302	50	20100714
Caelo	Curcumawurzelsto...	13360202	40	1411363
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	1	entfällt
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	1	entfällt
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	5	entfällt
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	1214506	6	entfällt
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	13267601	1	entfällt
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	10223612	10	20100823
Caelo	Dihydrocodeinhyd...	12142506	1	entfällt
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	20120228
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillfrüchte	12038301	40	zu erfassen
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	20121206
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007602	40	1402204
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, ges...	11295103	40	20111103
Caelo	Dillspitzen, ges...	13007610	40	20130208
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	80	20111115
Caelo	Diptamwurzel, ge...	10189103	40	20100804
Caelo	Diptamwurzel, ge...	11314705	30	zu erfassen
Caelo	Efeublätter, ges...	13276304	40	13.09.2013
Caelo	Eichenrinde, ges...	11351207	40	1403492
Caelo	Eichenrinde, ges...	13360306	40	20131203
Caelo	Eichenrinde, ges...	9357416	30	20100105
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348617	40	20101221
Caelo	Eichenrinde, ges...	10348603	40	20101221
Caelo	Enzianwurzel, ge...	9130203	50	20090507
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007106	40	20120117
Caelo	Enzianwurzel, ge...	13410503	40	zu erfassen
Caelo	Enzianwurzel, ge...	12007103	50	1403630
Caelo	Erwachsenenlakritz	11267801	35	zu erfassen
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	20130613
Caelo	Flohsamen	91730289	79	F 2009 001 077
Caelo	Flohsamen	10291206	40	20101119
Caelo	Flohsamen	13305903	40	20131011
Caelo	Flohsamen	10291205	80	20101119
Caelo	Galgant, gepulvert	11375909	30	1403324
Caelo	Galgant, gepulvert	11375904	40	20120109
Caelo	Galgant, gepulvert	11196506	40	zu erfassen
Caelo	Galgant, geschn.	12330308	40	03.12.2012

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Galgant, geschn.	12330305	30	1403491
Caelo	Galgant, geschn.	12125001	40	20120516
Caelo	Galgant, geschn.	11048908	40	20110311
Caelo	Gelbholz, geschn.	11336405	40	entfällt
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074803	40	1403479
Caelo	Gelbholz, geschn.	12074804	40	entfällt
Caelo	Gelbwurz, javani...	12185605	40	1403465
Caelo	Gelbwurz, javani...	zu erfassen	40	zu erfassen
Caelo	Gelbwurz, javani...	13262904	40	26.09.2013
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	20120417
Caelo	Gewürznelken	10242010	40	AR-12-FG-008490-01
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355304	40	entfällt
Caelo	Gewürznelken, ge...	12355301	40	1403054
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	30	1403707
Caelo	Ginkgoblätter, g...	12151703	40	20120613
Caelo	Ginkgoblätter, g...	13340904	40	1411088
Caelo	Ginsengwurzel (w...	13237805	40	16.08.2013
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352012	40	20111222
Caelo	Guajakholz, gesc...	13343802	40	13.11.2013
Caelo	Guajakholz, gesc...	10143017	40	20100622
Caelo	Guajakholz, gesc...	11352001	40	1406340
Caelo	Hamamelisblätter...	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	20100517
Caelo	Hamamelisblätter...	13269904	40	24.09.2013
Caelo	Hamamelisblätter...	10102915	40	20100517
Caelo	Hamamelisblätter...	zu erfassen	40	entfällt
Caelo	Hennablätterpulver	13262801	40	entfällt
Caelo	Hennablätterpulver	13298604	40	entfällt
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	1	entfällt
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	1	entfällt
Caelo	Hydromorphonhydr...	10157908	20	20100623
Caelo	Hydromorphonhydr...	11029713	10	20110211
Caelo	Hydromorphonhydr...	13267702	5	entfällt
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	20110727
Caelo	Indische Flohsamen	11185812	40	20110727
Caelo	Indische Flohsam...	13238005	40	16.08.2013
Caelo	Ingwerwurzelstoc...	13321904	40	16.10.2013
Caelo	Isländisches Moo...	9355507	40	20091209
Caelo	Isländisches Moo...	13350803	40	14.11.2013
Caelo	Isländisches Moo...	12187106	40	1403493
Caelo	Johannisbeeren, ...	12272801	40	1403468
Caelo	Johannisbrotkern...	13379403	40	zu erfassen
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	30	20110520
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	9286307	40	20091014
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132115	30	1404400
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	12183008	40	20120802
Caelo	Kap-Aloe, gepulv...	11132107	40	20110520
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	20110315
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	1404398
Caelo	Kap-Aloe, grob g...	10237705	50	20100910
Caelo	Kardamomfrüchte	13260504	40	06.09.2013
Caelo	Kardamomfrüchte,...	13026104	40	1405002
Caelo	Kardamomfrüchte,...	11247103	40	entfällt
Caelo	Kiefernsprossen,...	11164708	60	20110610
Caelo	Kiefernsprossen,...	13256105	40	28.08.2013
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	11088402	40	20110411

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Koriander	11088402	40	AR-12-FG-008489-01
Caelo	Kornblumenblüten...	10291110	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten...	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten...	13241902	60	20130819
Caelo	Kümmel	9267825	30	20090918
Caelo	Kümmel	9267814	40	20090918
Caelo	Kümmel	11003217	40	20110209
Caelo	Kümmel	11003201	40	20110209
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	9267815	40	AR-12-FG-007975-01
Caelo	Kümmel	9267816	50	20090918
Caelo	Kümmel	9334905	70	AR-12-FG-002707-01
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116901	40	1403469
Caelo	Kümmel, zerstoßen	13367101	40	20130503
Caelo	Kümmel, zerstoßen	12116904	40	20120503
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249006	40	20120917
Caelo	Kürbiskerne, ges...	12249002	40	1404542
Caelo	Lapachorinde, ge...	11154503	40	1403811
Caelo	Lapachorinde, ge...	12239305	40	20120831
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	34	20110125
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	20140730
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	entfällt
Caelo	Leinsamen	13296703	40	08.10.2013
Caelo	Leinsamen	91729389	80	F 2010 000 069
Caelo	Leinsamen	12092102	60	20120402
Caelo	Leinsamen	12186902	60	20120705
Caelo	Leinsamen	13412801	40	20140113
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	12363102	40	1403708
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329701	40	20131017
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024710	40	20100312
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	13329708	40	1411089
Caelo	Löwenzahnwurzel,...	10024714	50	20100312
Caelo	Maisgriffel, ges...	9074201	70	F 2009 001 078
Caelo	Maisgriffel, ges...	13381501	40	03.01.2014
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325902	40	20101217
Caelo	Maisgriffel, ges...	10325906	40	20101217
Caelo	Manna, gepulvert	11003608	40	20110127
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	20140115
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	30	1403534
Caelo	Manna, geschn.	11308907	50	20111117
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	20130424
Caelo	Manna, geschn.	82063319	80	F 2010 000 064
Caelo	Mariendistelfrü...	13342002	40	entfällt
Caelo	Mateblätter, ges...	13118004	40	06.05.2013
Caelo	Melissenblätter,...	13214713	40	06.08.2013
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	1	entfällt
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	1	entfällt
Caelo	Methadonhydrochl...	12344818	5	entfällt
Caelo	Methadonhydrochl...	11043910	10	20110218
Caelo	Midazolamhydroch...	11184701	10	20110809
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	1	entfällt
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	1	entfällt
Caelo	Midazolamhydroch...	12215811	5	entfällt
Caelo	Mönchspfefferfrü...	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrü...	13193401	40	zu erfassen
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	5	entfällt
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	1	entfällt
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	1	entfällt
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	5	entfällt

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Morphinhydrochlo...	13349505	1	entfällt
Caelo	Morphinhydrochlo...	13125207	1	entfällt
Caelo	Morphinsulfat	11333103	5	entfällt
Caelo	Morphinsulfat	11333103	1	entfällt
Caelo	Morphinsulfat	11333103	1	entfällt
Caelo	Morphinsulfat	12153212	1	entfällt
Caelo	Morphinsulfat	12153212	11	entfällt
Caelo	Muskatblüte, gep...	13132204	40	zu erfassen
Caelo	Muskatblüte, gep...	13132201	40	entfällt
Caelo	Muskatblüte, gep...	14256901	60	entfällt
Caelo	Muskatnuß, gepul...	13097204	40	1403540
Caelo	Muskatnuß, gepul...	10085809	50	entfällt
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Caelo	Myrrhe	10057904	40	zu erfassen
Caelo	Ölbaumblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Ölbaumblätter	11270106	40	20111013
Caelo	Orthosiphonblätt...	13258805	40	26.08.2013
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	1	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	1	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	1	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	5	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12268908	1	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	12034515	5	entfällt
Caelo	Oxycodonhydrochl...	9190426	10	20090701
Caelo	Petersilienfrüchte	11157810	40	zu erfassen
Caelo	Pfefferminzblätt...	13288303	40	02.10.2013
Caelo	Phenobarbital	12173202	1	entfällt
Caelo	Phenobarbital	12173202	1	entfällt
Caelo	Phenobarbital	12173202	5	entfällt
Caelo	Phenobarbital	11045503	10	20110407
Caelo	Rhabarberwurzel,...	10162405	50	20100630
Caelo	Rhabarberwurzel,...	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel,...	13235213	40	22.08.2013
Caelo	Rosmarinblätter,...	14159601	60	20140617
Caelo	Rosmarinblätter,...	11193408	40	20110728
Caelo	Rosmarinblätter,...	10139805	40	20100614
Caelo	Rosmarinblätter,...	9144202	80	F 2010 000 051
Caelo	Sandelholz, rote...	12049603	40	1403471
Caelo	Sandelholz, rote...	12049604	40	20120229
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	20120802
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerkirschensti...	10367016	40	1402576
Caelo	Sauerkirschensti...	12042302	40	zu erfassen
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	11124307	40	20110502
Caelo	Schwarze Senfsam...	12350204	80	1403711
Caelo	Schwarze Senfsam...	10064103	30	entfällt
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	20120124
Caelo	Schwarze Senfsam...	12009703	40	20120124
Caelo	Schwarze Senfsam...	13358304	40	zu erfassen
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	05.08.2013
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193906	40	20110727
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	20110727
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	40	20100601
Caelo	Selleriewurzel, ...	10270002	40	20101006
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	20140103
Caelo	Senfsamen, weiß,...	12349601	60	1403281
Caelo	Senfsamen, weiß,...	12375705	40	20130110
Caelo	Sennesblätter, g...	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, g...	12369908	40	1408079
Caelo	Sesamsamen	12310205	40	1403406
Caelo	Sesamsamen	12125201	40	zu erfassen
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	20121031
Caelo	Spargelwurzelsto...	10299010	40	zu erfassen
Caelo	Spargelwurzelsto...	10299012	20	zu erfassen
Caelo	Starklakritz	13262501	40	entfällt
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	50	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Tang, geschn.	11351105	40	zu erfassen
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	zu erfassen
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Caelo	Theriak, gepulvert	10191904	50	20100715
Caelo	Theriak, gepulvert	11082412	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	10111704	50	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	13220502	40	1403049
Caelo	Tormentillwurzel...	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzel...	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzel...	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzel...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	11102003	40	zu erfassen
Caelo	Tormentillwurzel...	10290903	50	20101207
Caelo	Veilchenkraut, g...	8061209	40	entfällt
Caelo	Veilchenkraut, g...	13232103	40	21.08.2013
Caelo	Veilchenkraut, g...	13038703	30	1403481
Caelo	Veilchenkraut, g...	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Vogelknöterichkr...	14079304	40	02.04.2014
Caelo	Vogelmierenkraut...	10359112	40	20110121
Caelo	Vogelmierenkraut...	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut...	13254411	40	1412550
Caelo	Walnussblätter, ...	11103007	40	1403091
Caelo	Walnussblätter, ...	10050403	50	20100324
Caelo	Walnussblätter, ...	10050402	40	20100324
Caelo	Weihrauch-Granulat	10054608	40	20100312
Caelo	Weihrauch-Granulat	100546	40	20100312
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	40	20101216
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	20130503
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	zu erfassen	40	entfällt
Caelo	Weissdornblätter...	13276706	40	20130927
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	38	1403488
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	20121130
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	22.01.2014
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242810	40	entfällt
Caelo	Zimtrinde, gepul...	12242806	40	1403083
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11221004	40	AR-12-FG-008664-01
Caelo	Zimtrinde, geschn.	zu erfassen	40	entfällt
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	20130912
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	05.09.2013
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstoc...	13165501	40	zu erfassen
Dr. Behr	Chlorellapulver	WE11070078	40	zu erfassen
Dr. Behr	Rotkleextrakt 2...	WE12030050-02	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE14020005-05	40	zu erfassen
Dr. Behr	Yamswurzel-Trock...	WE12040018-01	40	entfällt
El Compra	Chlorellapulver	WE13010018-01	40	zu erfassen
Euro OTC	Curcuma-Trockene...	L1107001	40	20110720
Euro OTC	Curcuma-Trockene...	L1107001	40	zu erfassen
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005-01	40	AR-12-FG-008694-01
Euro OTC	Indisches Weihra...	1104005-01	40	zu erfassen
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	10	entfällt
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	1	entfällt
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	5	entfällt
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	1	entfällt
Fagron	Cocainhydrochlorid	13/17-N02	1	entfällt
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	5	entfällt
Fagron	Cocainhydrochlorid	13/17-N02	1	entfällt
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G15-N02	10	entfällt
Fagron	Cocainhydrochlorid	11G28-N11	20	entfällt
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	1	entfällt
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	1	entfällt
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	1	entfällt
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	3	entfällt
Fagron	Codeinphosphat-H...	13C11-N10	1	entfällt
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	5	entfällt
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	1	entfällt
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	1	entfällt
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	1	entfällt
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	1	entfällt
Fagron	Dihydrocodeinhyd...	13H19-N03	5	entfällt
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	5	entfällt
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	1	entfällt
Fagron	Fentanylcitrat	4511E-07449	20	entfällt
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	1	entfällt
Fagron	Fentanylcitrat	13G430-N06	5	entfällt
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	5	entfällt
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	1	entfällt
Fagron	Hydromorphonhydr...	13E16-N02	1	entfällt
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06-286906	1	entfällt
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06-286906	1	entfällt
Fagron	Methadonhydrochl...	13J24-B06-286906	10	entfällt
Fagron	Midazolam	13K05-N01	1	entfällt
Fagron	Midazolam	13K05-N01	1	entfällt
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	1	entfällt
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	5	entfällt
Fagron	Midazolamhydroch...	11F20-N01	20	entfällt
Fagron	Midazolamhydroch...	13E22-N09	1	entfällt
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	1	entfällt
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	5	entfällt
Fagron	Morphinhydrochlo...	13G08-N04	1	entfällt
Fagron	Morphinsulfat	13J07/N04	1	entfällt
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	5	entfällt
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	1	entfällt
Galke	Brennnesselsamen	21186	40	zu erfassen
Galke	Diptamwurzel, ge...	17805	40	entfällt
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	zu erfassen	40	20090928
Kaden Biochem...	Rosenwurz-Trocke...	zu erfassen	40	zu erfassen
Klenk	Ammi-visnaga-Frü...	7120A120112	40	20120118
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	zu erfassen
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	20120621
Klenk	Anis	2700A110701	40	20110824
Klenk	Bittere Mandeln	0040A111117	40	20111207
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	30	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bockshornsamen, ...	7264B130205	40	1408080
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	40	entfällt
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	35	zu erfassen
Klenk	Ceylon-Zimt, ech. ...	0614B120504	40	20120511
Klenk	Ceylon-Zimt, ech. ...	0614B120504	40	1403047
Klenk	Curcumawurzelsto. ...	6741A110202	40	AR-12-FG-008355-01
Klenk	Dillfrüchte	2680A110808	40	20110812
Klenk	Dillfrüchte	zu erfassen	40	entfällt
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	40	20120913
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter, ...	2321B130221	60	20130226
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	35	1403467
Klenk	Ingwerwurzelstoc. ...	6554B100409	40	AR-12-FG-008593-01
Klenk	Kirschenstiele, ...	5591A100913	40	1402575
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	zu erfassen
Klenk	Kümmel	2770A110601	40	20110914
Klenk	Labkraut, klette. ...	4731B110809	40	20110930
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Klenk	Leinsamen	7308A100705	30	20101021
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	20110405
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A110329	40	1411032
Klenk	Lorbeerblätter, ...	2124A 110329	60	20140310
Klenk	Löwenzahnwurzel, ...	6621A100510	40	20100812
Klenk	Maisgriffel, ges. ...	5581A111206	38	20111214
Klenk	Mönchspfefferfrü. ...	7110N090701	40	zu erfassen
Klenk	Muskatblüte, gep. ...	5214A090716	50	zu erfassen
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01
Klenk	Ölbaumblätter	211A080311	40	AR-12-FG-008663-01
Klenk	Pappelknospen, z. ...	3266B101208	39	20101209
Klenk	Pappelknospen, z. ...	3266B130826	40	1410178
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	40	20120910
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Klenk	Rosmarinblätter, ...	2261A131118	60	20140725
Klenk	Sauerdornbeeren	2720N111109	40	1405127
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Klenk	Schwarze Senfsam. ...	7434A120712	40	zu erfassen
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A110204	40	20110214
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	20131204
Klenk	Selleriefrüchte	7140A111013	40	20111021
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091A110110	40	1410177
Klenk	Selleriewurzel, ...	6091N081016	40	20100308
Klenk	Senfsamen, weiß, ...	7254A110823	40	1403282
Klenk	Senfsamen, weiß, ...	7254A110823	40	20110912
Klenk	Sennesblätter, g. ...	2334B090306	50	zu erfassen
Klenk	Sennesblätter, g. ...	2334B110207	40	zu erfassen
Klenk	Spargelwurzelsto. ...	6151B110304	40	1403480
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	20110421
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Klenk	Tormentillwurzel. ...	6914B120112	40	20120118
Klenk	Wacholderbeeren, ...	2894B100531	40	zu erfassen
Klenk	Wacholderbeeren, ...	2894B130320	40	1411362
Klenk	Zitwerwurzelstoc. ...	6944B080904	50	zu erfassen
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	46957	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Angelikawurzel	53855	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Anis	51600	40	entfällt
Kräuter Schulte	Kümmel	53193	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c. ...	50126	40	zu erfassen

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Kräuter Schulte	Lauchzwiebeln, c...	10445	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Nanaminze, geschn.	44201	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel...	42168	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Pu Erh Tee (Rote...	52029	40	zu erfassen
Kräuter Schulte	Schwarzkümmelsamen	50371	40	entfällt
Kräuter Schulte	Senfsamen, weiß	52071	40	1408078
Safic-Alcan	Preiselbeer-Troc...	17320/01	40	AR-12-FG-008822-01
Th. Geyer	Barbital-Natrium	zu erfassen	20	entfällt
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	20	entfällt
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	4	entfällt
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	1	entfällt
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	1	entfällt
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	1	entfällt
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	1	entfällt
Th. Geyer	Codeinphosphat-H...	67038	9	entfällt
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	1	entfällt
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	10	entfällt
Th. Geyer	Dihydrocodeinhyd...	67035	1	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	1	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	1	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	1	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	1	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67033	5	entfällt
Th. Geyer	Methadonhydrochl...	67047	5	entfällt
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	1	entfällt
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	1	entfällt
Th. Geyer	Morphinhydrochlo...	67036	5	entfällt
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	1	entfällt
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	1	entfällt
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	10	entfällt
zu erfassen	Dexamfetaminsulfat	zu erfassen	40	entfällt

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 855 Chargen. Daran wurden 1681 Spektren aufgenommen. Die Validierungsspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Anis	13037809	5
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Alliance	Mönchspfefferfrüchte	12274010	9
aloe	Kap-Aloe, geschn.	12338201	1
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Anzag	Maisgriffel, geschn.	10325905	2
Anzag 15.10.12	Anis	11101213	4
Anzag 16.10.12 ek:2,05EUR	Mönchspfefferfrüchte	12016909	2
Anzag 19.09.2012	Senfsamen, weiß, gepulvert	11114409	2
Anzag 22.03.13 ek: 5,69EUR	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Anzag ek: 15,60 20.07.2...	Isländisches Moos, geschn.	11101605	2
Anzag ek: 2,59EUR 19.09.12	Kümmel	11003216	3
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	3
Anzag/	Rosmarinblätter, geschn.	268132	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, geschn.	7-120915	1
Bombastus	Anis	268180	1
Bombastus	Bittere Mandeln	267467	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	2
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	282221	1
Bombastus	Koriander	263733	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne Kelch	275759	1
Bombastus	Kümmel	275849	1
Bombastus	Kümmel	272730	1
Bombastus	Kümmel	277491	1
Bombastus	Kümmel	270278	1
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	271033	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	281843	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	277128	1
Bombastus	Tang, geschn.	280172	1
cae	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363104	3
Caelo	Amfetaminsulfat	12095607	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Amfetaminsulfat	lot067002	1
Caelo	Anis	13333902	3
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	11370301	6
Caelo	Anis	411081/1	1
Caelo	Anis	11370304	6
Caelo	Anis	133333902	1
Caelo	Anis	11101214	4
Caelo	Anis	13037807	1
Caelo	Anis	13037804	2
Caelo	Anis	13333907	1
Caelo	Anis	zu erfassen	1
Caelo	Anis	13037802	8
Caelo	Anis	1137033	1
Caelo	Anis	11101202	1
Caelo	Anis	13037801	1
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	12226402	5
Caelo	Anis	13333901	2
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	1307809	1
Caelo	Anis	10247203	2
Caelo	Anis	13037808	6
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	11370308	5
Caelo	Anis	13333903	2
Caelo	Anis	13037806	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	2
Caelo	Bibergeil, gepulvert	o810I-01236	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094711	1
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	nachprüfung	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149607	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	7264a110201	2
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104507	7
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007507	5
Caelo	Cayennepfeffer, gepulvert (G...	13205106	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	11238512	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237901	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281118	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281112	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13142101	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	C17H22CIN04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13G03-N10	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136503	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136504	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	11160405	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136506	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136501	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136505	1
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	12342904	6
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillfrüchte	12342906	1
Caelo	Dillfrüchte	12342909	3
Caelo	Dillfrüchte	12342908	2
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314702	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348616	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360303	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348609	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348606	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348617	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351206	7
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
Caelo	Flohsamen	9336709	1
Caelo	Flohsamen	11185803	1
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	10291207	4
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	13234310	1
Caelo	Flohsamen	12140301	2
Caelo	Flohsamen	12185508	1
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caelo	Flohsamen	12185504	6
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	12185509	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Galgant, geschn.	1215004	1
Caelo	Galgant, geschn.	12125004	3
Caelo	Galgant, geschn.	12330303	1
Caelo	Galgant, geschn.	12330306	2
Caelo	Galgant, geschn.	12330305	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	1
Caelo	Gewürznelken	2010i-01450	1
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	12095806	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	2
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340901	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12121703	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	10143014	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164804	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164805	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	10102915	1
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252706	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187102	8
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12198102	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	4912E-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101606	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187101	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101502	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187109	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350803	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101604	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101607	7
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	nachprüfung	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	2811e-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187106	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187002	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187104	5
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	1218702	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187108	3
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	12272804	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183005	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, grob gepulvert	11132116	1
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	13010304	1
Caelo	Koriander	12080905	1
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Koriander	12080906	1
Caelo	Koriander	13010306	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12232501	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	510e-01456	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059211	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059206	3
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060205	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060202	2
Caelo	Kümmel	12226503	4
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	12226611	1
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	12226603	7
Caelo	Kümmel	11003213	2
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	9267824	2
Caelo	Kümmel	1222608	1
Caelo	Kümmel	13397105	1
Caelo	Kümmel	610E-01537	1
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	12228601	1
Caelo	Kümmel	12226605	1
Caelo	Kümmel	12226606	1
Caelo	Kümmel	13306002	2
Caelo	Kümmel	11003217	6
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	12226604	4
Caelo	Kümmel	13041901	1
Caelo	Kümmel	12226501	6
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	12226608	1
Caelo	Kümmel	12226612	4
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	12321604	2
Caelo	Leinsamen	12321601	2
Caelo	Leinsamen	11365507	3
Caelo	Leinsamen	13262702	1
Caelo	Leinsamen	12092104	1
Caelo	Leinsamen	13296702	1
Caelo	Leinsamen	12321606	1
Caelo	Leinsamen	12092102	2
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	12382006	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	1225101	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003306	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003311	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003308	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363105	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	10024710	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329702	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363102	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003312	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363109	4
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003309	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003313	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A-120606	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003307	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	5
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	3
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	3
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	1
Caelo	Manna, geschn.	1308913	1
Caelo	Manna, geschn.	11308911	3
Caelo	Manna, geschn.	13127003	6
Caelo	Manna, geschn.	11308901	1
Caelo	Manna, geschn.	11308907	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12094512	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016902	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016903	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016907	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	nachprüfung	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274014	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274001	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016904	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	5
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	12102306	1
Caelo	Myrrhe	12244411	1
Caelo	Myrrhe	13108701	3
Caelo	Myrrhe	11276811	2
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	11276806	2
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	Nachprüfung	1
Caelo	Myrrhe	10057916	1
Caelo	Myrrhe	12269904	2
Caelo	Ölbaumblätter	12159803	1
Caelo	Phenobarbital	12D30-N02	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193104	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193109	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043825	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043819	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	10139811	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193402	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	3
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128802	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128806	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193408	4
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14082902	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193403	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11192408	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128801	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	IntCh: 313060	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193404	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193407	1
Caelo	Sandelholz, rotes, geschn. (...)	12049607	2
Caelo	Sandelholz, rotes, geschn. (...)	13106901	1
Caelo	Sandelholz, rotes, geschn. (...)	12049608	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	1
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042307	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	10367014	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097701	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350211	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097705	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350205	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358304	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097702	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	11276701	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358302	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350207	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097704	4
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375702	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375706	2
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	11193307	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13193302	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13071002	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	11082409	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	2
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	8
Caelo	Theriak, gepulvert	11082408	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, gepul. . .	13220502	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	11102010	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040715	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12216805	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	14008002	2
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	11102011	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	521305-420	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040701	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12216801	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040702	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	14008001	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12216806	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040709	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10291007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254403	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	211e-01686	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	10359117	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040504	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254404	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103001	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103009	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603	9
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050413	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103005	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	nachprüfung	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	4
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210001	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	1210005	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357909	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13231603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165504	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165501	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12344605	1
Caesar & Loretz GmbH, 4. . .	Bitterer Fenchel	12094705	2
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Caesar/Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350208	4
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	4
Erfurter Ölmühle	Leinsamen	zu erfassen	1
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockene. . .	1112016-01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	1
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	4
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	11L20-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	12C05-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12G05-N01	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N08	2
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Fentanylcitrat	12G02-N03	1
Fagron	Flohsamen	3610U-02243	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-N04	1
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	1
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	13340902	1
Fiebig	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	3
Fiebig	Weihrauch-Granulat	10349213	3
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Galke	Anis	23464	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Anis	21278	1
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	20184	1
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	23123	1
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2
Galke	Flohsamen	20968	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Flohsamen	22989	7
Galke	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15540	1
Galke	Isländisches Moos, geschn.	12369	1
Galke	Johannisbeeren, schwarze	21348	1
Galke	Kornblumenblüten ohne Kelch	23131	2
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel, zerstoßen	18943	1
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	126302	1
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	20658	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Galke	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	22739	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	22777	1
Galke	Spargelwurzelstock, geschn.	20178	1
Galke	Tormentillwurzelstock, geschn.	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock, geschn.	21744	2
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
gehe	Mönchspfefferfrüchte	13193407	1
gehe	Zimtrinde, geschn.	13304412	1
Gehe	Anis	11370303	6
Gehe	Sauerdornbeeren	2720N111109	1
Gehe	Vogelmierenkraut, geschn.	10359112	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	211A120123	1
Gehe	Weihrauch-Granulat	12120002	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635JFA70029	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	635J7FA70021	1
GEHE	Dexamfetaminsulfat	12F11-N01	1
GEHE	Walnussblätter, geschn.	21022101/1	1
Großhandel	Bittere Mandeln	40A100901	1
Hepart AG	Anis	B216346, kbA	1
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kbA	1
Hepart AG	Kümmel	B-224, kbA	1
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720, kbA	1
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Herbasinica	Cimicifugawurzelstock, geschn.	nachprüfung	1
Herbasinica	Kornblumenblüten ohne Kelch	nachprüfung	1
Herbasinica	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	12102305	2
Herbasinica	Tormentillwurzelstock, geschn.	nachprüfung	3
Holdermann	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040708	6
Kle	Dillfrüchte	2680A110204	1
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	2700A120320	10
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	1601211530	1
Klenk	Anis	2700A130527	9
Klenk	Anis	2700A110701	10
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis	13037805	9
Klenk	Anis	nachprüfung	1
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	4
Klenk	Bittere Mandeln	40A121010	4
Klenk	Bitterer Fenchel	13020801	3
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	A110201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264A110201	3
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614a120411	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B121024	4
Klenk	Ceylon-Zimt, echter Kaneel, ...	614B120411	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130528	3
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721b130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130214	9
Klenk	Curcumawurzelstock, geschn.	6741B121030	1
Klenk	Curcumawurzelstock, geschn.	6741a110202	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A121211	3
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	6
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	2
Klenk	Flohsamen	7380A120109	17
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7380A111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A120911	5
Klenk	Flohsamen	7380a120109	5
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, geschn.	B130117	1
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	5
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	2
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Gewürznelken	pzn3485222	1
Klenk	Gewürznelken	pzn03485222	1
Klenk	Gewürznelken	PZN03485222	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461B111108	1
Klenk	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	5
Klenk	Hamamelisblätter, geschn.	B110214	1
Klenk	Holunderbeeren	3010N120921	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120330	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120828	4
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält,...	6954B110801	1
Klenk	Isländisches Moos, geschn.	5191A130116	1
Klenk	Johannisbeeren, schwarze	A121106	1
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Klenk	Koriander	2790A121023	4
Klenk	Koriander	A121023	3
Klenk	Kümmel	2770A130521	7
Klenk	Kümmel	2770A110601	9
Klenk	Kümmel	nachprüfung	2
Klenk	Kümmel	2770A110818	6
Klenk	Kümmel	5213A1537	1
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kümmel	2770A120403	10
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	2770a120905	2
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1
Klenk	Lärchenschwamm	1061a120312	1
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1
Klenk	Leinsamen	903312240	1
Klenk	Leinsamen	7307A130110	10
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	7307A111107	9
Klenk	Leinsamen	7300A100705	1
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	7307A121212	2
Klenk	Leinsamen	7307A131104	5
Klenk	Leinsamen	7308A111107	5
Klenk	Leinsamen	7308A100705	1
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	7308A130110	5
Klenk	Leinsamen	7300a130110	1
Klenk	Leinsamen	7300A130110	3
Klenk	Leinsamen	7307A130722	3
Klenk	Leinsamen	7300A130722	3
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1
Klenk	Leinsamen	7307A130124	1
Klenk	Leinsamen	737A130722	1
Klenk	Leinsamen	7300A111107	2
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120208	5
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A140114	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	A120606	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120606	13
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A110817	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130515	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130304	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325a120903	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A120903	2
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
Klenk	Petersilienfrüchte	nachprüfung	1
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A130201	14
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	A130201	2
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a120224	4
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a130201	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A120224	17
Klenk	Sandelholz, rotes, geschn. (...)	5961B111219	1
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A120712	1
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Klenk	Tormentillwurzelstock, gepul. . .	6914b120112	1
Klenk	Tormentillwurzelstock, geschn.	6911B111013	7
Klenk	Tormentillwurzelstock, geschn.	6911B131029	3
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551b110222	1
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551B090528	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	2
kräuter schulte	Ingwerwurzelstock, geschält, . . .	6954B121030	2
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock, geschn.	51952	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3308M-02176	1
Kräuter Schulte	Pu Erh Tee (Roter Tee)	52029	1
meltem	Süßer Fenchel	türkei	1
Merck	Codeinphosphat-Hemihydrat	120765	1
noweda	Anis	11101201	3
Noweda	Anis	11101203	7
Noweda	Anis	521103501	1
Noweda	Bitterer Fenchel	12094707	1
Noweda	Indische Flohsamen	7560A110125	1
Noweda	Koriander	13010302	4
Noweda	Koriander	12080902	1
Noweda	Kümmel, zerstoßen	12116904	3
Noweda	Leinsamen	11365504	2
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Noweda	Petersilienfrüchte	7370A091120	3
Noweda	Rosmarinblätter, geschn.	2261A100916	2
Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009706	1
Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	3
Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208602	2
Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208604	1
Noweda	Walnussblätter, geschn.	11103007	4
Noweda	Walnussblätter, geschn.	10050414	1
Noweda	Walnussblätter, geschn.	11103004	3
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Anis	13037803	1
Phönix	Anis	11370302	4
Phönix	Eichenrinde, geschn.	11351202	4
Phönix	Kümmel	12226609	2
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Richter	Tormentillwurzelstock, geschn.	P209904	1
sanacorp	Eichenrinde, geschn.	10348612	2
sanacorp	Maisgriffel, geschn.	10034711	1
sanacorp	Rosmarinblätter, geschn.	12221705	1
Sanacorp	Kümmel	2770A120905	6
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274008	2
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	2
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock, geschn.	12216803	3
Sanacorp	Tormentillwurzelstock, geschn.	12040712	3
Sanacorp	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	7
Siegfried Ltd	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	2
Sino Phyto	Myrrhe	90001070	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	56047	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	22
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	2
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
Wolf	Anis	L401F1413	1
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Anis	B671	1
Wolf	Anis	B216346	14
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Dillfrüchte	22422	3
Wolf	Dillfrüchte	23622	5
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	zu erfassen	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6
-	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
-	Isländisches Moos, geschn.	4711E-01774	1
-	Vogelmierenkraut, geschn.	2011A-01686	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [15].

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).

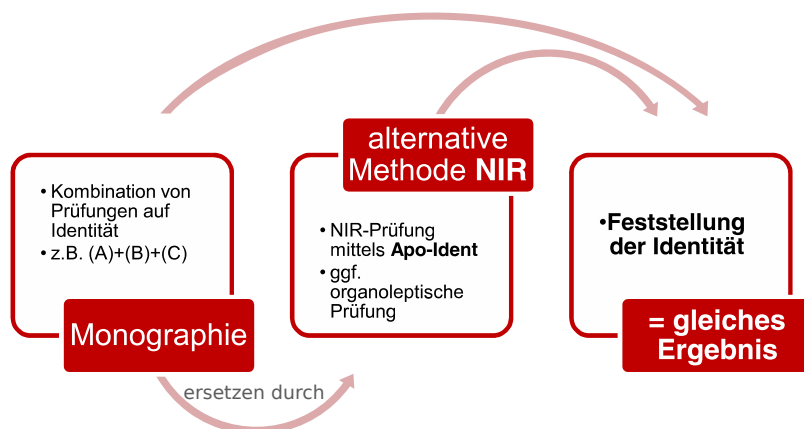


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [11] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (R,S)-Epinephrinhydrochlorid, [1355](#)
 17-alpha-Estradiolum, *siehe* [Alfatradiol](#)
 2,3-Dithioweinsäure, *siehe* [Dimercaptobernsteinsäure](#)
 3,4-Diaminopyridin, [1359](#)
 3,4-Diaminopyridinum, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
 4-Aminopyridin, *siehe* [Fampridin](#)
 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [1363](#)
 5-Fluorouracil, [1367](#)
 5-Fluorouracilum, *siehe* [5-Fluorouracil](#)
 8-Chinolinolsulfat Monohydrat USP, *siehe* [Chinolinolsulfate](#)
- Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe* [Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi](#)
 Acetaminophen, *siehe* [Paracetamol](#)
 Acetylcystein, [23](#)
 Acetylcysteinum, *siehe* [Acetylcystein](#)
 Acetylsalicylsäure, [27](#)
 Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
 Acidum acetylosalicylicum, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
 Acidum acetylsalicylicum, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
 Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum, *siehe* [5-Aminolevulinsäurehydrochlorid](#)
 Acidum ascorbicum, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
 Acidum ascorbinicum, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
 Acidum benzoicum, *siehe* [Benzoessäure](#)
 Acidum boricum, *siehe* [Borsäure](#)
 Acidum citricum anhydricum, *siehe* [Citronensäure, wasserfreie](#)
 Acidum citricum monohydricum, *siehe* [Citronensäure-Monohydrat](#)
 Acidum folicum, *siehe* [Folsäure](#)
 Acidum fusidicum, *siehe* [Fusidinsäure](#)
 Acidum fusidinicum, *siehe* [Fusidinsäure](#)
 Acidum glutamicum, *siehe* [Glutaminsäure](#)
 Acidum glutaminicum, *siehe* [Glutaminsäure](#)
 Acidum nicotinicum, *siehe* [Nicotinsäure](#)
 Acidum oxalicum cryst., *siehe* [Oxalsäure](#)
 Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe* [Palmitoylascorbinsäure](#)
 Acidum salicylicum, *siehe* [Salicylsäure](#)
 Acidum sorbicum, *siehe* [Sorbinsäure](#)
 Acidum sorbinicum, *siehe* [Sorbinsäure](#)
 Acidum stearicum, *siehe* [Stearinsäure 50](#)
 Acidum stearinicum, *siehe* [Stearinsäure 50](#)
 Acidum tannicum, *siehe* [Tannin](#)
 Acidum tartaricum, *siehe* [Weinsäure](#)
- Acidum tranexamicum, *siehe* [Tranexamsäure](#)
 Adeps solidus, *siehe* [Wachse / Fette](#)
 Adeps solidus (601), *siehe* [Hartfett \(601\)](#)
 Adrenalinhydrogentartrat, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
 Adrenalini tartras, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
 Adrenalinum bitartaricum, *siehe* [Epinephrinhydrogentartrat](#)
 Adrenalinum racemici hydrochloridum, *siehe* [\(R,S\)-Epinephrinhydrochlorid](#)
 Aescin, [31](#)
 Aescinum, *siehe* [Aescin](#)
 Aethacridinum lacticum monohydricum, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
 Aethinyloestradiolum, *siehe* [Ethinyloestradiol](#)
 Aethylum paraaminobenzoicum, *siehe* [Benzocain](#)
 Albucid®, *siehe* [Sulfacetamid](#)
 Alcohol cetylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Alcohol cetylstearylicus, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Alcholes adipis lanae, *siehe* [Wollwachsalkohole \(pestizidarm\)](#)
 Alcholes emulsificantes nonionici, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
 Alcholes Lanae, *siehe* [Wollwachsalkohole \(pestizidarm\)](#)
 Alfatriadiol, [35](#)
 Alfatriadiolum, *siehe* [Alfatriadiol](#)
 Allantoin, [39](#)
 Allantoinum, *siehe* [Allantoin](#)
 alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, [43](#)
 alpha-Tocopheroli acetat pulvis, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
 alpha-Tocopherolum aceticum siccatum, *siehe* [alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat](#)
 Ambroxolhydrochlorid, [47](#)
 Ambroxoli hydrochloridum, *siehe* [Ambroxolhydrochlorid](#)
 Ambroxolum hydrochloricum, *siehe* [Ambroxolhydrochlorid](#)
 Amifampridin, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
 Amifampridinum, *siehe* [3,4-Diaminopyridin](#)
 Aminoethanolum Cicloproxi, *siehe* [Ciclopirox-Olamin](#)

- Ammoidin, *siehe* [Methoxsalen](#)
Amphotericin B, [51](#)
Amphotericinum B, *siehe* [Amphotericin B](#)
Amylum (Oryzae-, Maydis-, Tritici-, Solani-),
siehe [Stärke](#) (Reis-, Mais-, Weizen-,
[Kartoffel-](#))
Aneurinchlorid-hydrochlorid, *siehe*
[Thiaminchloridhydrochlorid](#)
Aneurinum hydrochloricum, *siehe*
[Thiaminchloridhydrochlorid](#)
Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe*
[Sprühgetrocknetes Arabisches](#)
[Gummi](#)
Arginin, [55](#)
Argininhydrochlorid, [59](#)
Arginini hydrochloridum, *siehe*
[Argininhydrochlorid](#)
Argininum, *siehe* [Arginin](#)
Argininum hydrochloricum, *siehe*
[Argininhydrochlorid](#)
Arlacel® 60, *siehe* [Monostearate](#)
Ascorbinsäure, [63](#)
Ascorbylis palmitas, *siehe*
[Palmitoylascorbinsäure](#)
Ascorbylpalmitat, *siehe*
[Palmitoylascorbinsäure](#)
ASS, *siehe* [Acetylsalicylsäure](#)
Atropini sulfas, *siehe* [Atropinsulfat](#)
Atropinsulfat, [67](#)
Atropinum sulfuricum, *siehe* [Atropinsulfat](#)
Aureomycin®, *siehe*
[Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
Avicel®, *siehe* [Cellulose](#), [mikrokristallin](#)
Avil®, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
- Bacitracin, [71](#)
Bacitracinum, *siehe* [Bacitracin](#)
Beclometasondipropionat, wasserfreies, [75](#)
Beclometasoni dipropionas anhydricus, *siehe*
[Beclometasondipropionat](#),
[wasserfreies](#)
Beclometasonum dipropionicum anhydricum,
siehe [Beclometasondipropionat](#),
[wasserfreies](#)
Beclomethason, *siehe*
[Beclometasondipropionat](#),
[wasserfreies](#)
Benzocain, [79](#)
Benzocainum, *siehe* [Benzocain](#)
Benzoessäure, [83](#)
Benzydaminhydrochlorid, [87](#)
Benzydamini hydrochloridum, *siehe*
[Benzydaminhydrochlorid](#)
Benzydaminum hydrochloricum, *siehe*
[Benzydaminhydrochlorid](#)
Betain-Monohydrat, [95](#)
Betainhydrochlorid, [91](#)
Betaini hydrochloridum, *siehe*
[Betainhydrochlorid](#)
Betainum hydrochloricum, *siehe*
[Betainhydrochlorid](#)
Betainum monohydricum, *siehe*
[Betain-Monohydrat](#)
Betamethason, mikronisiert, [99](#)
Betamethason-17-valerat, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
Betamethasondipropionat, mikronisiert, [103](#)
Betamethasoni dipropionas micronisatum,
siehe [Betamethasondipropionat](#),
[mikronisiert](#)
Betamethasoni valeras, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
Betamethasonum dipropionicum
micronisatum, *siehe*
[Betamethasondipropionat](#),
[mikronisiert](#)
Betamethasonum valerianicum, *siehe*
[Betamethasonvalerat](#)
Betamethasonum, micronisatum, *siehe*
[Betamethason](#), [mikronisiert](#)
Betamethasonvalerat, [107](#)
Bifonazol, [113](#)
Bifonazolum, *siehe* [Bifonazol](#)
Biotin, [117](#)
Biotinum, *siehe* [Biotin](#)
Bismutgallat, basisches, [121](#)
Bismuthi subgallas, *siehe* [Bismutgallat](#),
[basisches](#)
Bismutum subgallicum, *siehe* [Bismutgallat](#),
[basisches](#)
Borax, *siehe* [Natriumtetraborat](#)
Borsäure, [125](#)
Borsäure Pulver, *siehe* [Borsäure](#)
Bromelain, [129](#)
Bromelainum, *siehe* [Bromelain](#)
Bromthymolblau, [133](#)
Budesonid, mikronisiert, [137](#)
Budesonidum micronisatum, *siehe* [Budesonid](#),
[mikronisiert](#)
Butylhydroxytoluenum, *siehe*
[Butylhydroxytoluol](#)
Butylhydroxytoluol, [141](#)
Butylhydroxytoluolum, *siehe*
[Butylhydroxytoluol](#)
Butylscopolaminium bromatum, *siehe*
[Butylscopolaminiumbromid](#)
Butylscopolaminiumbromid, [145](#)
- Cacao oleum, *siehe* [Wachse / Fette](#)
Calcii ascorbas, *siehe* [Calciumascorbat](#)
Calcii citras tetrahydricus, *siehe*
[Calciumcitrat-Tetrahydrat](#)
Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe*
[Ethylhydrogenfumarat-Calcium](#)

Calcii ethylhydrogenofumaras, <i>siehe</i> Ethylhydrogenfumarat-Calcium	Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)
Calcii gluconas, <i>siehe</i> Calciumgluconat	Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s), 201
Calcii glycerophosphas, <i>siehe</i> Calciumglycerophosphat	Carmellosum natricum (400/450/500/1600 mPa · s), <i>siehe</i> Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)
Calcii lactas pentahydricus, <i>siehe</i> Calciumlactat-Pentahydrat	Cellulose, mikrokristallin, 205
Calcii orotas, <i>siehe</i> Calciumorotat-Dihydrat	Cellulosum microcristallinum, <i>siehe</i> Cellulose , mikrokristallin
Calcii panthothenas, <i>siehe</i> Calciumpantothenat	Cellulosum microcristallisatum, <i>siehe</i> Cellulose , mikrokristallin
Calcium ascorbinicum, <i>siehe</i> Calciumascorbat	Cera, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Calcium aspartat, <i>siehe</i> Calciumaspartat	Cetylalkohol, <i>siehe</i> Cetylstearylalkohole
Calcium citricum, <i>siehe</i> Calciumcitrat-Tetrahydrat	Cetylan, <i>siehe</i> Cetylstearylalkohole
Calcium Ethanolamine Phosphate, <i>siehe</i> Calciumcolaminphosphat	Cetylis palmitas 15, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Calcium gluconicum, <i>siehe</i> Calciumgluconat	Cetylium palminicum 15, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Calcium glycerinophosphoricum, <i>siehe</i> Calciumglycerophosphat	Cetylpalmitat 15, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Calcium lacticum pentahydricum, <i>siehe</i> Calciumlactat-Pentahydrat	Cetylstearylalkohol, <i>siehe</i> Cetylstearylalkohole
Calcium Mupirocini, <i>siehe</i> Mupirocin-Calcium	Cetylstearylalkohole, 209
Calcium oroticum, <i>siehe</i> Calciumorotat-Dihydrat	Chinidini sulfas, <i>siehe</i> Chinidinsulfatdihydrat
Calcium panthothenicum, <i>siehe</i> Calciumpantothenat	Chinidinsulfatdihydrat, 213
Calcium-D-Panthothenat, <i>siehe</i> Calciumpantothenat	Chininhydrochlorid, 217
Calcium-EAP, <i>siehe</i> Calciumcolaminphosphat	Chininhydrochlorid Dihydrat, <i>siehe</i> Chininhydrochlorid
Calciumascorbat, 149	Chinini hydrochloridum, <i>siehe</i> Chininhydrochlorid
Calciumaspartat, 153	Chinini sulfas, <i>siehe</i> Chininsulfat Dihydrat
Calciumcitrat-4-hydrat, <i>siehe</i> Calciumcitrat-Tetrahydrat	Chininsulfat, <i>siehe</i> Chininsulfat Dihydrat
Calciumcitrat-Tetrahydrat, 157	Chininsulfat Dihydrat, 221
Calciumcolaminphosphat, 161	Chininum hydrochloricum, <i>siehe</i> Chininhydrochlorid
Calciumgluconat, 165	Chininum sulfuricum, <i>siehe</i> Chininsulfat Dihydrat
Calciumglycerophosphat, 169	Chinolingelb E104, 225
Calciumlactat-Pentahydrat, 173	Chinolini et kalii sulfas, <i>siehe</i> Chinolinolsulfate
Calciumorotat-Dihydrat, 177	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat, <i>siehe</i> Chinolinolsulfate
Calciumpantothenat, 181	Chinolinolsulfate, 229
Campher, <i>siehe</i> Kampfer	Chinosol®, <i>siehe</i> Chinolinolsulfate
Camphora, <i>siehe</i> Kampfer	Chloralhydrat, 233
Capsaicin, natürlich, 185	Chlorali hydras, <i>siehe</i> Chloralhydrat
Capsaicinoida, <i>siehe</i> Capsaicin , natürlich	Chloralum hydratum, <i>siehe</i> Chloralhydrat
Capsaicinoide, <i>siehe</i> Capsaicin , natürlich	Chloramin-T, <i>siehe</i> Tosylchloramid-Natrium
Captopril, 189	Chloraminum, <i>siehe</i> Tosylchloramid-Natrium
Captoprilum, <i>siehe</i> Captopril	Chloramphenicol, 237
Carbachol, 193	Chloramphenicolum, <i>siehe</i> Chloramphenicol
Carbacholinum chloratum, <i>siehe</i> Carbachol	Chlorhexidindiacetat, 241
Carbacholum, <i>siehe</i> Carbachol	Chlorhexidindihydrochlorid, 245
Carbamidum, <i>siehe</i> Harnstoff	Chlorhexidini acetat, <i>siehe</i> Chlorhexidindiacetat
Carbomer 35000 / 50000, 197	Chlorhexidini dihydrochloridum, <i>siehe</i> Chlorhexidindihydrochlorid
Carbopol® 974P / 980, <i>siehe</i> Carbomer 35000 / 50000	Chlorhexidinum aceticum, <i>siehe</i>
Carboxymethylcellulose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s), <i>siehe</i>	

- [Chlorhexidindiacetat](#)
Chlorhexidinum dihydrochloricum, *siehe* [Chlorhexidindihydrochlorid](#)
Chlorobutanol-Hemihydrat, [249](#)
Chlorobutanolum hemihydricum, *siehe* [Chlorobutanol-Hemihydrat](#)
Chlorocresol, [253](#)
Chlorocresolum, *siehe* [Chlorocresol](#)
Chlortetracyclinhydrochlorid, [257](#)
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe* [Chlortetracyclinhydrochlorid](#)
Cholecalciferoli pulvis, *siehe* [Colecalciferol-Trockenkonzentrat](#)
Cholecalciferolum pulveratum, *siehe* [Colecalciferol-Trockenkonzentrat](#)
Cholesterin, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholesterinum, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholesterol, [261](#)
Cholesterolum, *siehe* [Cholesterol](#)
Cholinhydrogentartrat, [265](#)
Cholinii hyrogenotartras, *siehe* [Cholinhydrogentartrat](#)
Cholinium bitartaricum, *siehe* [Cholinhydrogentartrat](#)
Chrom-Hefe 0,2% Chrom, *siehe* [Hefen](#)
Chromhefe 0,2%, *siehe* [Hefen](#)
Ciclopirox olaminum, *siehe* [Ciclopirox-Olamin](#)
Ciclopirox-Olamin, [269](#)
Ciclosporin, [273](#)
Ciclosporinum, *siehe* [Ciclosporin](#)
Cinchocainhydrochlorid, [277](#)
Cinchocaini hydrochloridum, *siehe* [Cinchocainhydrochlorid](#)
Cinchocainum hydrochloricum, *siehe* [Cinchocainhydrochlorid](#)
Cinnarizin, [281](#)
Cinnarizinum, *siehe* [Cinnarizin](#)
Ciprofloxacinhydrochlorid, [285](#)
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe* [Ciprofloxacinhydrochlorid](#)
Citronensäure, wasserfreie, [289](#)
Citronensäure-Monohydrat, [295](#)
Citrullin, [299](#)
Citrullinum, *siehe* [Citrullin](#)
Clindamycin HCL, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycin-2-dihydrogenphoshat, [303](#)
Clindamycinhydrochlorid, [307](#)
Clindamycini hydrochloridum, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycini phosphas, *siehe* [Clindamycin-2-dihydrogenphoshat](#)
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe* [Clindamycinhydrochlorid](#)
Clindamycinum phosphoricum, *siehe* [Clindamycin-2-dihydrogenphoshat](#)
- [Clindamycin-2-dihydrogenphoshat](#)
Clioquinol, [311](#)
Clioquinolum, *siehe* [Clioquinol](#)
Clobetasol-17-propionat, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clobetasoli propionas, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clobetasolpropionat, [315](#)
Clobetasolum propionicum, *siehe* [Clobetasolpropionat](#)
Clonidinhydrochlorid, [319](#)
Clonidini hydrochloridum, *siehe* [Clonidinhydrochlorid](#)
Clonidinum hydrochloricum, *siehe* [Clonidinhydrochlorid](#)
Clotrimazol, [323](#)
Clotrimazolum, *siehe* [Clotrimazol](#)
Coenzym Q10, *siehe* [Ubidecarenon](#)
Coffein, [329](#)
Coffeincitrat, [333](#)
Coffeini citras, *siehe* [Coffeincitrat](#)
Coffeinum, *siehe* [Coffein](#)
Coffeinum citricum, *siehe* [Coffeincitrat](#)
Colecalciferol-Trockenkonzentrat, [337](#)
Colistini sulfas, *siehe* [Colistinsulfat ex Alpha](#)
Colistinsulfat ex Alpha, [341](#)
Colistinum sulfuricum, *siehe* [Colistinsulfat ex Alpha](#)
Colophonium, *siehe* [Kolophonium](#)
Cortisol, *siehe* [Hydrocortison](#)
Creatin Monohydrat, *siehe* [Kreatin](#)
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, [345](#)
Cupri orotas dihydricum, *siehe* [Kupferorotat-Dihydrat](#)
Cuprum oroticum dihydricum, *siehe* [Kupferorotat-Dihydrat](#)
Cyanocobalamin, [349](#)
Cyanocobalaminum, *siehe* [Cyanocobalamin](#)
Cyproteronacetat, [353](#)
Cyproteroni acetat, *siehe* [Cyproteronacetat](#)
Cyproteronum aceticum, *siehe* [Cyproteronacetat](#)
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, [357](#)
Cysteini hydrochloridum monohydricum, *siehe* [Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
Cysteinum hydrochloricum, *siehe* [Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
Cystin, [361](#)
Cystinum, *siehe* [Cystin](#)
- D,L-Adrenalinhydrochlorid, *siehe* [\(R,S\)-Epinephrinhydrochlorid](#)
D-(+)-Galactose 99%, *siehe* [D-Galactose](#)
D-(+)-Mannose, [365](#)
D-(-)-Ribose, *siehe* [D-Ribose](#)

- D-Galactopyranose, *siehe* [D-Galactose](#)
 D-Galactose, [389](#)
 D-Ribose, [421](#)
 Dehydroepiandrosteron, *siehe* [Prasteron](#)
 Deoxycholic acidum, *siehe* [Desoxycholsäure](#)
 Dequalinii chloridum, *siehe* [Dequaliniumchlorid](#)
 Dequalinium chloratum, *siehe* [Dequaliniumchlorid](#)
 Dequaliniumchlorid, [369](#)
 Desoxycholsäure, [373](#)
 Desoxycholsäure Natriumsalz ($\geq 98\%$ für die Biochemie), [377](#)
 Dexamethason, [381](#)
 Dexamethasonacetat, [385](#)
 Dexamethasoni acetat, *siehe* [Dexamethasonacetat](#)
 Dexamethasonum, *siehe* [Dexamethason](#)
 Dexamethasonum aceticum, *siehe* [Dexamethasonacetat](#)
 Dextrose, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
 DHEA, *siehe* [Prasteron](#)
 Dibromthymolsulfonphthalein, *siehe* [Bromthymolblau](#)
 Diclofenac-Natrium, [393](#)
 Diclofenacum natricum, *siehe* [Diclofenac-Natrium](#)
 Diltiazemhydrochlorid, [397](#)
 Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* [Diltiazemhydrochlorid](#)
 Diltiazemum hydrochloricum, *siehe* [Diltiazemhydrochlorid](#)
 Dimercaptobernsteinsäure, [401](#)
 Dinatrii edetas, *siehe* [Natriumedetat](#)
 Diphenhydraminhydrochlorid, [405](#)
 Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* [Diphenhydraminhydrochlorid](#)
 Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe* [Diphenhydraminhydrochlorid](#)
 Diphenylcyclopropenon, [409](#)
 Diphenylcyclopropenonum, *siehe* [Diphenylcyclopropenon](#)
 Diphenylhydrantoin, *siehe* [Phenytain](#)
 Diphenylhydrantoinum, *siehe* [Phenytain](#)
 DMSA, *siehe* [Dimercaptobernsteinsäure](#)
 Doryl®, *siehe* [Carbachol](#)
 Doxycyclinhyclat, [413](#)
 Doxycyclini hyclas, *siehe* [Doxycyclinhyclat](#)
 Doxycyclinum hemiaethanolicum hemihydricum, *siehe* [Doxycyclinhyclat](#)
 Doxylaminhydrogensuccinat, [417](#)
 Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
 Doxylaminsuccinat, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
 Doxylaminum succinicum, *siehe* [Doxylaminhydrogensuccinat](#)
 Doxylaminhydrogensuccinat
 Drofeninhydrochlorid, [425](#)
 Drofenini hydrochloridum, *siehe* [Drofeninhydrochlorid](#)
 Drofeninum hydrochloricum, *siehe* [Drofeninhydrochlorid](#)
 E 132, *siehe* [Indigocarmin I](#)
 Econazoli nitras, *siehe* [Econazolnitrat](#)
 Econazolnitrat, [429](#)
 Econazolium nitricum, *siehe* [Econazolnitrat](#)
 Emulgade® 1000 NI, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
 Eosin gelblich, [433](#)
 Eosinum natricum, *siehe* [Eosin gelblich](#)
 Ephedrinhydrochlorid, [437](#)
 Ephedrini hydrochloridum, *siehe* [Ephedrinhydrochlorid](#)
 Ephedrinum hydrochloricum, *siehe* [Ephedrinhydrochlorid](#)
 Epinephrinhydrogentartrat, [441](#)
 Erythromycin, [445](#)
 Erythromycinum, *siehe* [Erythromycin](#)
 Estradiol-Hemihydrat, [455](#)
 Estradiolbenzoat, [451](#)
 Estradioli benzoas, *siehe* [Estradiolbenzoat](#)
 Estradioli valeras, *siehe* [Estradiolvalerat](#)
 Estradiolum hemihydricum, *siehe* [Estradiol-Hemihydrat](#)
 Estradiolvalerat, [459](#)
 Estriol, [463](#)
 Estriolum, *siehe* [Estriol](#)
 Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
 Ethacridinlactat-Monohydrat, [467](#)
 Ethinylestradiol, [471](#)
 Ethinylestradiolum, *siehe* [Ethinylestradiol](#)
 Ethylhydrogenfumarat, [475](#)
 Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [479](#)
 Ethylhydrogenfumarat-Magnesium, [483](#)
 Ethylis Hydrogenofumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat](#)
 Extractum Ginkgo bilobae e Fol. Sicc. (60% Aceton), *siehe* [Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert \(60% Aceton\)](#)
 Fampridin, [487](#)
 Fampridinum, *siehe* [Fampridin](#)
 Finasterid (Form III), [491](#)
 Finasteridum (Form III), *siehe* [Finasterid \(Form III\)](#)
 Fluocinolonacetamid, mikronisiert, [495](#)
 Fluocinoloni acetamidum micron., *siehe* [Fluocinolonacetamid, mikronisiert](#)

Fluocinolonum acetonatum micron., *siehe*
[Fluocinolonacetonid, mikronisiert](#)

Folsäure, [499](#)

Fruchtzucker, *siehe* [Fructose](#)

Fructose, [503](#)

Fructosum, *siehe* [Fructose](#)

Fuchsin, [507](#)

Fuchsinum, *siehe* [Fuchsin](#)

Furosemid, [511](#)

Furosemidum, *siehe* [Furosemid](#)

Fusidinsäure, [515](#)

Galactose, *siehe* [D-Galactose](#)

Galactosum, *siehe* [D-Galactose](#)

Gallusgerbsäure, *siehe* [Tannin](#)

Gelatina alba Griefform, 160 Bloom, *siehe*
[Gelatine, weiß](#)

Gelatine, weiß, [519](#)

Gentamicini sulfas, *siehe* [Gentamicinsulfat](#)

Gentamicinsulfat, [523](#)

Gentamycinum sulfuricum, *siehe*

[Gentamicinsulfat](#)

Gentianaviolett / Methylviolett, *siehe*

[Methylrosanilinumchlorid](#)

Gerbsäure, *siehe* [Tannin](#)

Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert
 (60% Aceton), [527](#)

Glucose, wasserfrei, [531](#)

Glucose-Monohydrat, [535](#)

Glucosum anhydricum, *siehe* [Glucose](#),
[wasserfrei](#)

Glucosum monohydricum, *siehe*

[Glucose-Monohydrat](#)

Glutaminsäure, [539](#)

Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinmonostearat 60, *siehe* [Monostearate](#)

Glycerinmonostearat, selbstemulgierend, *siehe*
[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum 60, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerinum monostearanicum 90, *siehe*

[Molekulardestilliertes](#)

[Glycerinmonostearat 90](#)

Glyceroli monostearates 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glyceroli monostearates 60, *siehe*

[Monostearate](#)

Glyceroli monostearates 90, *siehe*

[Molekulardestilliertes](#)

[Glycerinmonostearat 90](#)

Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe*

[Monostearate](#)

Glycerolmonostearat 60, *siehe* [Monostearate](#)
 Glycerolmonostearat, selbstemulgierend, *siehe*
[Monostearate](#)

Glycin, [543](#)

Glycinum, *siehe* [Glycin](#)

Gramicidin, [547](#)

Gramicidinum, *siehe* [Gramicidin](#)

Griseofulvin, [551](#)

Griseofulvinum, *siehe* [Griseofulvin](#)

Guaifenesin, [555](#)

Guaifenesinum, *siehe* [Guaifenesin](#)

Guajacolglycerinäther, *siehe* [Guaifenesin](#)

Guajacolum glycerinicum, *siehe* [Guaifenesin](#)

Gummi arabicum dispersione desiccatum,
siehe [Sprühgetrocknetes Arabisches](#)
[Gummi](#)

Harnstoff, [559](#)

Hartfett (601), [563](#)

Hartfett, pastilliert, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* [Wachse / Fette](#)

Hefen, [567](#)

Heparin-Natrium (mind. 180 I.E./mg), [571](#)

Heparinum natricum, *siehe* [Heparin-Natrium](#)
 (mind. 180 I.E./mg)

Histamindihydrochlorid, [575](#)

Histamini dihydrochloridum, *siehe*

[Histamindihydrochlorid](#)

Histaminum hydrochloricum, *siehe*

[Histamindihydrochlorid](#)

Hyaluronsäure-Natrium-Salz, [579](#)

Hydrochinon, [583](#)

Hydrochinonum, *siehe* [Hydrochinon](#)

Hydrochlorothiazid, [587](#)

Hydrochlorothiazidum, *siehe*

[Hydrochlorothiazid](#)

Hydrocortison, [591](#)

Hydrocortison 17-butytrat, *siehe*

[Hydrocortisonbutyrat](#)

Hydrocortisonacetat, [595](#)

Hydrocortisonbutyrat, [599](#)

Hydrocortisoni acetat, *siehe*

[Hydrocortisonacetat](#)

Hydrocortisoni butyrat micronisatum, *siehe*

[Hydrocortisonbutyrat](#)

Hydrocortisonum aceticum, *siehe*

[Hydrocortisonacetat](#)

Hydrocortisonum purum, *siehe* [Hydrocortison](#)

Hydroxychinoliniumsulfuricum, *siehe*

[Chinolinolsulfate](#)

Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe*

[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000](#)
[mPa · s\)](#)

Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe*

[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000](#)
[mPa · s\)](#)

- Hydroxyethylcellulosen (300 / 9000 mPa · s),
603
- Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe*
[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
- Hydroxyethylcellulosum H 300, *siehe*
[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
- Hydroxyethylcellulosum HX, *siehe*
[Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
- Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), 607
- Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s), *siehe*
[Hydroxypropylcellulose \(300 mPa · s\)](#)
- Hyetellose HX, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen \(300 / 9000 mPa · s\)](#)
- Hyoscini butylbromidum, *siehe*
[Butylscopolaminiumbromid](#)
- Hypromellose E4M Prem, *siehe*
[Methylcellulosen](#)
- Hypromellosum E4M Prem, *siehe*
[Methylcellulosen](#)
- Ibuprofen, 611
- Ibuprofenum, *siehe* [Ibuprofen](#)
- Indigocarmin I, 615
- Indometacin, 619
- Indometacinum, *siehe* [Indometacin](#)
- Inositol, 623
- Inositolum, *siehe* [Inositol](#)
- Iodoform, 627
- Iodoformium, *siehe* [Iodoform](#)
- Ipratropii bromidum, *siehe*
[Ipratropiumbromid](#)
- Ipratropium bromatum, *siehe*
[Ipratropiumbromid](#)
- Ipratropiumbromid, 631
- Isoleucinum, *siehe* [L-Isoleucin](#)
- Isopropylphenazon, gepulvert, *siehe*
[Propyphenazon, gepulvert](#)
- Isorbidi dinitras 40%, *siehe* [Isosorbiddinitrat 40%](#)
- Isosobidum dinatricum 40%, *siehe*
[Isosorbiddinitrat 40%](#)
- Isosorbiddinitrat 40%, 635
- Jodochloroxychinolinum, *siehe* [Clioquinol](#)
- Jodoform, *siehe* [Iodoform](#)
- Jodoformium, *siehe* [Iodoform](#)
- Kakaobutter, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Kalii acetat, *siehe* [Kaliumacetat](#)
- Kalii citras, *siehe* [Kaliumcitrat](#)
- Kalii hydrogentartras, *siehe*
[Kaliumhydrogentartrat](#)
- Kalii natrii tartras tetrahydricus, *siehe*
[Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat](#)
- Kalii orotas, *siehe* [Kaliumorotat-Dihydrat](#)
- Kalii sorbas, *siehe* [Kaliumsorbit](#)
- Kalii tartras hemihydricus, *siehe*
[Kaliumtartrat-Hemihydrat](#)
- Kalium aceticum, *siehe* [Kaliumacetat](#)
- Kalium bitartaricum, *siehe*
[Kaliumhydrogentartrat](#)
- Kalium citricum, *siehe* [Kaliumcitrat](#)
- Kalium oroticum, *siehe*
[Kaliumorotat-Dihydrat](#)
- Kalium oxychinolinum sulfuricum, *siehe*
[Chinolinolsulfate](#)
- Kalium sorbinicum, *siehe* [Kaliumsorbit](#)
- Kalium sulfuajacolicum, *siehe*
[Sulfoguaiacol-Hydrat](#)
- Kalium tartaricum, *siehe*
[Kaliumtartrat-Hemihydrat](#)
- Kaliumacetat, 639
- Kaliumcitrat, 643
- Kaliumhydrogentartrat, 647
- Kaliumhydroxychinolinsulfat, *siehe*
[Chinolinolsulfate](#)
- Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, 651
- Kaliumorotat-Dihydrat, 655
- Kaliumsorbit, 659
- Kaliumtartrat-Hemihydrat, 663
- Kampfer, 667
- Ketaminhydrochlorid, 671
- Ketamini hydrochloridum, *siehe*
[Ketaminhydrochlorid](#)
- Ketaminum hydrochloricum, *siehe*
[Ketaminhydrochlorid](#)
- Ketoconazol, 675
- Ketoconazolum, *siehe* [Ketoconazol](#)
- Kleesäure, *siehe* [Oxalsäure](#)
- Klucel GF®, *siehe* [Hydroxypropylcellulose \(300 mPa · s\)](#)
- Koffeinzitrat, *siehe* [Coffeincitrat](#)
- Kohlensäurediamid, *siehe* [Harnstoff](#)
- Kollidon® 25, *siehe* [Povidon 25, löslich](#)
- Kolophonium, 679
- Kreatin, 683
- Kristallviolett, *siehe*
[Methylrosanilinumchlorid](#)
- Kupferorotat-Dihydrat, 687
- L-Adrenalinbitartrat, *siehe*
[Epinephrinhydrogentartrat](#)
- L-Arginin, *siehe* [Arginin](#)
- L-Carnitin, *siehe* [Levocarnitin](#)
- L-Citrullin, *siehe* [Citrullin](#)
- L-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, *siehe*
[Cysteinhydrochlorid-Monohydrat](#)
- L-Glutaminsäure, *siehe* [Glutaminsäure](#)
- L-Glutathione, 701
- L-Isoleucin, 713
- L-Leucin, 721
- L-Lysin HCl, *siehe* [Lysinhydrochlorid](#)

- L-Lysinhydrochlorid Inf., *siehe* [Lysinhydrochlorid](#)
- L-Methionin, *siehe* [Methionin](#)
- L-Ornithinaspartat, *siehe* [Ornithinaspartat](#)
- L-Ornithinhydrochlorid, *siehe* [Ornithinhydrochlorid](#)
- L-Phenylalanin, [725](#)
- L-Prolin, [729](#)
- L-Proline, *siehe* [L-Prolin](#)
- L-Threonin, [733](#)
- L-Tryptophan Inf., *siehe* [Tryptophan](#)
- L-Tyrosin, *siehe* [Tyrosin](#)
- L-Valin, *siehe* [Valin](#)
- Lävulose, *siehe* [Fructose](#)
- Lactose-Monohydrat, [691](#)
- Lactosum monohydricum, *siehe* [Lactose-Monohydrat](#)
- Laevulosum, *siehe* [Fructose](#)
- Lanette® C, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Lanette® N, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Lanette® O, *siehe* [Cetylstearylalkohole](#)
- Lecithinum e Sojae plv., *siehe* [Sojalecithin \(Instantform\)](#)
- Leucinum, *siehe* [L-Leucin](#)
- Levocarnitin, [697](#)
- Levocarnitivum, *siehe* [Levocarnitin](#)
- Levomenthol, *siehe* [Menthol](#)
- Levomentholum, *siehe* [Menthol](#)
- Lidocain, [705](#)
- Lidocainhydrochlorid, [709](#)
- Lidocaini hydrochloridum, *siehe* [Lidocainhydrochlorid](#)
- Lidocainum, *siehe* [Lidocain](#)
- Lidocainum hydrochloricum, *siehe* [Lidocainhydrochlorid](#)
- Lithii orotas monohydricum, *siehe* [Lithiumorotat-Monohydrat](#)
- Lithiumorotat-Monohydrat, [717](#)
- Lysinhydrochlorid, [737](#)
- Lysini hydrochloridum, *siehe* [Lysinhydrochlorid](#)
- Lysini hydrochloridum Inf., *siehe* [Lysinhydrochlorid](#)
- Macrogol 1500, [741](#)
- Macrogol 4000, [745](#)
- Macrogol 6000 Pulver, fein, [749](#)
- Macrogola 6000 plv., *siehe* [Macrogol 6000 Pulver, fein](#)
- Macrogolum 1500, *siehe* [Macrogol 1500](#)
- Macrogolum 4000, *siehe* [Macrogol 4000](#)
- Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe* [Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat](#)
- Magnesii citras anhydricus, *siehe* [Wasserfreies Magnesiumcitrat](#)
- Magnesii ethylhydrogenofumaras, *siehe* [Ethylhydrogenfumarat-Magnesium](#)
- Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe* [Magnesium\(hydrogen\)citrat](#)
- Magnesii orotas, *siehe* [Magnesiumorotat-Dihydrat](#)
- Magnesii stearas, *siehe* [Magnesiumstearat](#)
- Magnesium asparticum tetrahydricum, *siehe* [Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat](#)
- Magnesium citricum siccatum, *siehe* [Wasserfreies Magnesiumcitrat](#)
- Magnesium hydrogenocitricum, *siehe* [Magnesium\(hydrogen\)citrat](#)
- Magnesium oroticum, *siehe* [Magnesiumorotat-Dihydrat](#)
- Magnesium stearinicum, *siehe* [Magnesiumstearat](#)
- Magnesium(hydrogen)citrat, [753](#)
- Magnesiumcitrat, wasserfrei, *siehe* [Wasserfreies Magnesiumcitrat](#)
- Magnesiumcitrat, wasserhaltiges, *siehe* [Magnesium\(hydrogen\)citrat](#)
- Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [757](#)
- Magnesiumorotat-Dihydrat, [761](#)
- Magnesiumstearat, [765](#)
- Maltodextrin, [769](#)
- Maltodextrinum, *siehe* [Maltodextrin](#)
- Mannazucker, *siehe* [Mannit](#)
- Mannit, [773](#)
- Mannitol, *siehe* [Mannit](#)
- Mannitolum, *siehe* [Mannit](#)
- Mecobalamin, *siehe* [Methylcobalamin](#)
- Melatonin, [777](#)
- Melatoninum, *siehe* [Melatonin](#)
- Menthol, [781](#)
- Mentholum, *siehe* [Menthol](#)
- Mepivacainhydrochlorid, [785](#)
- Mepivacaini hydrochloridum, *siehe* [Mepivacainhydrochlorid](#)
- Mepivacainum hydrochloricum, *siehe* [Mepivacainhydrochlorid](#)
- Meso-Dimercaptobernsteinsäure, *siehe* [Dimercaptobernsteinsäure](#)
- Methacholinchlorid, *siehe* [Methacholiniumchlorid](#)
- Methacholinii chloridum, *siehe* [Methacholiniumchlorid](#)
- Methacholinium chloratum, *siehe* [Methacholiniumchlorid](#)
- Methacholiniumchlorid, [789](#)
- Methionin, [793](#)
- Methioninum, *siehe* [Methionin](#)
- Methocel E4M®, *siehe* [Methylcellulosen](#)
- Methoxsalen, [797](#)
- Methoxsalenum, *siehe* [Methoxsalen](#)

Methyl-4-hydroxybenzoat, 801	myo-Inositolum, <i>siehe</i> Inositol
Methylcellulose, <i>siehe</i> Methylcellulosen	
Methylcellulose A4C Prem, <i>siehe</i> Methylcellulosen	N-Acetyl-L-Cystein, <i>siehe</i> Acetylcystein
Methylcellulose Typ 400, <i>siehe</i> Methylcellulosen	NAC, <i>siehe</i> Acetylcystein
Methylcellulosen, 805	Naloxonhydrochlorid Dihydrat, 855
Methylcellulosum, <i>siehe</i> Methylcellulosen	Naloxoni hydrochloridum dihydricum, <i>siehe</i> Naloxonhydrochlorid Dihydrat
Methylcobalamin, 809	Naphazolinhydrochlorid, 859
Methylis parahydroxybenzoas, <i>siehe</i> Methyl-4-hydroxybenzoat	Naphazolini hydrochloridum, <i>siehe</i> Naphazolinhydrochlorid
Methylum parahydroxybenzoicum, <i>siehe</i> Methyl-4-hydroxybenzoat	Naphazolini nitras, <i>siehe</i> Naphazolinnitrat
Methylprednisolon, 813	Naphazolinnitrat, 863
Methylprednisolonum, <i>siehe</i> Methylprednisolon	Naphazolinum hydrochloricum, <i>siehe</i> Naphazolinhydrochlorid
Methylpropylcellulose E4M Prem, <i>siehe</i> Methylcellulosen	Naphazolinum nitricum, <i>siehe</i> Naphazolinnitrat
Methylpropylcellulosum E4M Prem, <i>siehe</i> Methylcellulosen	Natrii acetat trihydricum, <i>siehe</i> Natriumacetat-Trihydrat
Methylrosanilini chloridum, <i>siehe</i> Methylrosanilinumchlorid	Natrii alginas, <i>siehe</i> Natriumalginat
Methylrosanilinium chloratum, <i>siehe</i> Methylrosanilinumchlorid	Natrii ascorbas, <i>siehe</i> Natriumascorbat
Methylrosanilinumchlorid, 817	Natrii benzoas, <i>siehe</i> Natriumbenzoat
Metronidazol, 821	Natrii citras, <i>siehe</i> Natriumcitrat
Metronidazolum, <i>siehe</i> Metronidazol	Natrii cromoglicas, <i>siehe</i> Cromoglicinsäure Dinatriumsalz
Mg-Ca-K-colaminphosphat, 827	Natrii cyclamas, <i>siehe</i> Natriumcyclamat
Miconazoli nitras, <i>siehe</i> Miconazolnitrat	Natrii molybdas dihydricus, <i>siehe</i> Natriummolybdat-Dihydrat
Miconazolnitrat, 831	Natrii salicylas plv., <i>siehe</i> Natriumsalicylat, gepulvert
Miconazolum nitricum, <i>siehe</i> Miconazolnitrat	Natriimlaurilsulfas, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Mikrokristallines Paraffin, <i>siehe</i> Wachse / Fette	Natrium aceticum, <i>siehe</i> Natriumacetat-Trihydrat
Milchzucker, <i>siehe</i> Lactose-Monohydrat	Natrium alginicum, <i>siehe</i> Natriumalginat
Minoxidil, 835	Natrium ascorbinicum, <i>siehe</i> Natriumascorbat
Minoxidilum, <i>siehe</i> Minoxidil	Natrium benzoicum, <i>siehe</i> Natriumbenzoat
Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90, 839	Natrium Carboxymethylcellulosi (400/450/500/1600 mPa · s), <i>siehe</i> Carmellose-Natrium (400/450/500/1600 mPa · s)
Mometasonfuroat, mikronisiert, 843	Natrium citricum, <i>siehe</i> Natriumcitrat
Mometasoni furoas micronisatum, <i>siehe</i> Mometasonfuroat, mikronisiert	Natrium cromoglicinicum, <i>siehe</i> Cromoglicinsäure Dinatriumsalz
Mometasonum furanicum micronisatum, <i>siehe</i> Mometasonfuroat, mikronisiert	Natrium cyclamicum, <i>siehe</i> Natriumcyclamat
Monoethylfumarat, <i>siehe</i> Ethylhydrogenfumarat	Natrium Diclofenaci, <i>siehe</i> Diclofenac-Natrium
Monoethylfumarat-Calcium, <i>siehe</i> Ethylhydrogenfumarat-Calcium	Natrium Heparini, <i>siehe</i> Heparin-Natrium (mind. 180I.E./mg)
Monoethylfumarat-Magnesium, <i>siehe</i> Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	Natrium Lactoflavini phosphoricum, <i>siehe</i> Riboflavinphosphat-Natrium
Monostearate, 847	Natrium laurylsulfuricum, <i>siehe</i> Wachse / Fette
Multi-Mineral Ethanolamine Phosphate Formula B, <i>siehe</i> Mg-Ca-K-colaminphosphat	Natrium molybdaenicum dihydricum, <i>siehe</i> Natriummolybdat-Dihydrat
Mupirocin-Calcium, 851	Natrium salicylicum plv., <i>siehe</i> Natriumsalicylat, gepulvert
Mupirocinum calcicum, <i>siehe</i> Mupirocin-Calcium	
myo-Inositol, <i>siehe</i> Inositol	

- Natrium tetraboricum, *siehe* [Natriumtetraborat](#)
- Natrium-EDTA, *siehe* [Natriumedetat](#)
- Natriumacetat, *siehe* [Natriumacetat-Trihydrat](#)
- Natriumacetat-Trihydrat, [867](#)
- Natriumaethylendiaminum tetraaceticum, *siehe* [Natriumedetat](#)
- Natriumalginat, [871](#)
- Natriumascorbat, [875](#)
- Natriumbenzoat, [879](#)
- Natriumcarboxymethylcellulose (400/450/500/1600 mPa · s), *siehe* [Carmellose-Natrium](#) (400/450/500/1600 mPa · s)
- Natriumcitrat, [883](#)
- Natriumcromoglicat, *siehe* [Cromoglicinsäure Dinatriumsalz](#)
- Natriumcyclamat, [887](#)
- Natriumdodecylsulfat, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Natriumedetat, [891](#)
- Natriumlaurylsulfat, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Natriummolybdat-Dihydrat, [895](#)
- Natriumsalicylat, gepulvert, [899](#)
- Natriumsulfamidochlorid, *siehe* [Tosylchloramid-Natrium](#)
- Natriumtetraborat, [903](#)
- Natrosol® 250 G Pharm, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen](#) (300 / 9000 mPa · s)
- Natrosol® 250 HX Pharm, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen](#) (300 / 9000 mPa · s)
- Neomycini sulfas, *siehe* [Neomycinsulfat](#)
- Neomycinsulfat, [907](#)
- Neomycinum sulfuricum, *siehe* [Neomycinsulfat](#)
- Neostigminbromid, [911](#)
- Neostigmini bromidum, *siehe* [Neostigminbromid](#)
- Nichtionische emulgierende Alkohole, [915](#)
- Nicotinamid, [919](#)
- Nicotinamidum, *siehe* [Nicotinamid](#)
- Nicotinoylamidum, *siehe* [Nicotinamid](#)
- Nicotinsäure, [923](#)
- Nipagin® M, *siehe* [Methyl-4-hydroxybenzoat](#)
- Nitrofurantoin, [927](#)
- Nitrofurantoinum, *siehe* [Nitrofurantoin](#)
- Norethisteronacetat, [931](#)
- Norethisteroni acetat, *siehe* [Norethisteronacetat](#)
- Norethisteronum aceticum, *siehe* [Norethisteronacetat](#)
- Novocain®-hydrochlorid, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
- Octenidindihydrochlorid, [935](#)
- Octenidini dihydrochloridum, *siehe* [Octenidindihydrochlorid](#)
- Oestradiolum benzoicum, *siehe* [Estradiolbenzoat](#)
- Oestradiolum hemihydricum, *siehe* [Estradiol-Hemihydrat](#)
- Oestradiolum valerianicum, *siehe* [Estradiolvalerat](#)
- Oestriolum, *siehe* [Estriol](#)
- Ofloxacin, [939](#)
- Ofloxacinum, *siehe* [Ofloxacin](#)
- Oleum Cacao, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Omeprazol, [943](#)
- Omeprazolum, *siehe* [Omeprazol](#)
- Ornithinaspartat, [947](#)
- Ornithinhydrochlorid, [951](#)
- Ornithini aspartas, *siehe* [Ornithinaspartat](#)
- Ornithini hydrochloridum, *siehe* [Ornithinhydrochlorid](#)
- Ornithinum asparticum, *siehe* [Ornithinaspartat](#)
- Ornithinum hydrochloricum, *siehe* [Ornithinhydrochlorid](#)
- Orthoborsäure, *siehe* [Borsäure](#)
- Oxalsäure, [955](#)
- Oxybuprocainhydrochlorid, [959](#)
- Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe* [Oxybuprocainhydrochlorid](#)
- Oxybuprocainum hydrochloricum, *siehe* [Oxybuprocainhydrochlorid](#)
- Oxybutyninhydrochlorid, [963](#)
- Oxybutynini hydrochloridum, *siehe* [Oxybutyninhydrochlorid](#)
- Oxybutyninum hydrochloricum, *siehe* [Oxybutyninhydrochlorid](#)
- Oxytetracyclinhydrochlorid, [967](#)
- Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Oxytetracyclinhydrochlorid](#)
- Oxytetracyclinum hydrochloricum, *siehe* [Oxytetracyclinhydrochlorid](#)
- Palmitoylascorbinsäure, [971](#)
- Pancreatinum, *siehe* [Pankreas-Pulver](#)
- Pancreatis pulvis, *siehe* [Pankreas-Pulver](#)
- Pankreas-Pulver, [975](#)
- Pankreatin, *siehe* [Pankreas-Pulver](#)
- Pantocain®, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
- Papain, [979](#)
- Papainum, *siehe* [Papain](#)
- Papaverinhydrochlorid, [983](#)
- Papaverini hydrochloridum, *siehe* [Papaverinhydrochlorid](#)
- Papaverinum hydrochloricum, *siehe* [Papaverinhydrochlorid](#)
- Paracetamol, [987](#)
- Paracetamolum, *siehe* [Paracetamol](#)
- Paraffin, mikrokristallin, *siehe* [Wachse / Fette](#)

- Paraffinum durum in rotulis, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Paraffinum microcrystallinum, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Paraffinum solidum in rotulis, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Pastillieres Hartfett, *siehe* [Wachse / Fette](#)
- Patentblau V, E131, [991](#)
- PH 102, *siehe* [Cellulose, mikrokristallin](#)
- Pheniramin maleas, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
- Pheniraminmaleat, [995](#)
- Pheniraminum maleinicum, *siehe* [Pheniraminmaleat](#)
- Phenylalanin, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
- Phenylalaninum, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
- Phenylbutazon, [999](#)
- Phenylbutazonum, *siehe* [Phenylbutazon](#)
- Phenylephrinhydrochlorid, [1003](#)
- Phenylephrini hydrochloridum, *siehe* [Phenylephrinhydrochlorid](#)
- Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe* [Phenylephrinhydrochlorid](#)
- Phenytol, [1007](#)
- Phenytolium, *siehe* [Phenytol](#)
- Pilocarpinhydrochlorid, [1011](#)
- Pilocarpini hydrochloridum, *siehe* [Pilocarpinhydrochlorid](#)
- Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe* [Pilocarpinhydrochlorid](#)
- Podophyllum Resin, *siehe* [Podophyllumharz \(aus Podophyllum peltatum\)](#)
- Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum), [1015](#)
- Poloxamer 407, [1019](#)
- Polyaethylenglycolum 1500, *siehe* [Macrogol 1500](#)
- Polyaethylenglycolum 4000, *siehe* [Macrogol 4000](#)
- Polyethylenglycolum 6000 plv., *siehe* [Macrogol 6000 Pulver, fein](#)
- Polymixinum-B sulfuricum, *siehe* [Polymyxin-B-sulfat](#)
- Polymyxin-B-sulfat, [1023](#)
- Polymyxini B sulfas, *siehe* [Polymyxin-B-sulfat](#)
- Polyvidon-Iod, *siehe* [Povidon-Iod](#)
- Polyvinylpyrrolidoni Jodum, *siehe* [Povidon-Iod](#)
- Povidon 25, löslich, [1027](#)
- Povidon-Iod, [1031](#)
- Povidonum 25, solubile, *siehe* [Povidon 25, löslich](#)
- Povidonum iodinatum, *siehe* [Povidon-Iod](#)
- Prasteron, [1035](#)
- Prasteronum, *siehe* [Prasteron](#)
- Prednicarbat, mikronisiert, [1039](#)
- Prednicarbatum micronisatum, *siehe* [Prednicarbat, mikronisiert](#)
- Prednisolinum aceticum, *siehe* [Prednisolonacetat](#)
- Prednisolon Hydrogensuccinat, [1043](#)
- Prednisolon, mikronisiert, [1047](#)
- Prednisolonacetat, [1051](#)
- Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, [1055](#)
- Prednisoloni acetat, *siehe* [Prednisolonacetat](#)
- Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe* [Prednisolon Hydrogensuccinat](#)
- Prednisoloni natrii phosphas, *siehe* [Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium](#)
- Prednisolonum micronisatum, *siehe* [Prednisolon, mikronisiert](#)
- Prednisolonum-Natrium phosphoricum, *siehe* [Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium](#)
- Prednison, [1059](#)
- Prednisonum, *siehe* [Prednison](#)
- Pregnenolon, [1063](#)
- Prilocainhydrochlorid, [1067](#)
- Prilocaini hydrochloridum, *siehe* [Prilocainhydrochlorid](#)
- Prilocainum hydrochloricum, *siehe* [Prilocainhydrochlorid](#)
- Procainhydrochlorid, [1071](#)
- Procaini hydrochloridum, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
- Procainum hydrochloricum, *siehe* [Procainhydrochlorid](#)
- Progesteron, mikronisiert, [1075](#)
- Progesteronum micronisatum, *siehe* [Progesteron, mikronisiert](#)
- Prolin, *siehe* [L-Prolin](#)
- Prolinum, *siehe* [L-Prolin](#)
- Promethazinhydrochlorid, [1079](#)
- Promethazini hydrochloridum, *siehe* [Promethazinhydrochlorid](#)
- Promethazinum hydrochloricum, *siehe* [Promethazinhydrochlorid](#)
- Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1, [1083](#)
- Propranololhydrochlorid, [1087](#)
- Propranololi hydrochloridum, *siehe* [Propranololhydrochlorid](#)
- Propranololum hydrochloricum, *siehe* [Propranololhydrochlorid](#)
- Propyl-4-hydroxybenzoat, [1091](#)
- Propylis parahydroxybenzoas, *siehe* [Propyl-4-hydroxybenzoat](#)
- Propylium parahydroxybenzoicum, *siehe* [Propyl-4-hydroxybenzoat](#)
- Propyphenazon, gepulvert, [1095](#)
- Propyphenazonum plv., *siehe* [Propyphenazon, gepulvert](#)
- Pyridoxal-5-Phosphat, [1099](#)

- Pyridoxali phosphas, *siehe* [Pyridoxal-5-Phosphat](#)
- Pyridoxalphosphat, *siehe* [Pyridoxal-5-Phosphat](#)
- Pyridoxin HCL, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
- Pyridoxinhydrochlorid, 1103
- Pyridoxini hydrochloridum, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
- Pyriodoxini hydrochloridum, *siehe* [Pyridoxinhydrochlorid](#)
- Quercetin, 1107
- Quercetin Anhydrous, *siehe* [Quercetin](#)
- Resorcin, 1111
- Resorcinolum, *siehe* [Resorcin](#)
- Riboflavin, 1115
- Riboflavini natrii phosphas, *siehe* [Riboflavinphosphat-Natrium](#)
- Riboflavinphosphat-Natrium, 1119
- Riboflavinum, *siehe* [Riboflavin](#)
- Rivanol®, *siehe* [Ethacridinlactat-Monohydrat](#)
- Rohrzucker, *siehe* [Saccharose](#)
- Romulgin N®, *siehe* [Nichtionische emulgierende Alkohole](#)
- Rutinum, *siehe* [Rutosid-Trihydrat](#)
- Rutosid-Trihydrat, 1123
- Rutosidum trihydricum, *siehe* [Rutosid-Trihydrat](#)
- Saccharin-Natrium, 1127
- Saccharinum natricum, *siehe* [Saccharin-Natrium](#)
- Saccharinum solubile, *siehe* [Saccharin-Natrium](#)
- Saccharose, 1131
- Saccharum, *siehe* [Saccharose](#)
- Saccharum amylaceum, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
- Saccharum amylaceum anhydricum, *siehe* [Glucose, wasserfrei](#)
- Saccharum Lactis, *siehe* [Lactose-Monohydrat](#)
- Salbutamoli sulfas, *siehe* [Salbutamolsulfat](#)
- Salbutamolsulfat, 1135
- Salbutamololum sulfuricum, *siehe* [Salbutamolsulfat](#)
- Salicylsäure, 1139
- Selenhefe, *siehe* [Hefen](#)
- Sildenafil Citrat, 1143
- Sildenafil citras, *siehe* [Sildenafil Citrat](#)
- Softisan® 601, *siehe* [Hartfett \(601\)](#)
- Sojalecithin (Instantform), 1147
- Sorbinsäure, 1151
- Sorbit, *siehe* [Sorbitol](#)
- Sorbitani stearas, *siehe* [Monostearate](#)
- Sorbitanmonostearat, *siehe* [Monostearate](#)
- Sorbitanum monostearinicum, *siehe* [Monostearate](#)
- Sorbitol, 1155
- Sorbitolum, *siehe* [Sorbitol](#)
- Sorbitum, *siehe* [Sorbitol](#)
- Span® 60, *siehe* [Monostearate](#)
- Spironolacton, 1159
- Spironolactonum, *siehe* [Spironolacton](#)
- Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi, 1163
- Stärke (Reis-, Mais-, Weizen-, Kartoffel-), 1167
- Stearinsäure 50, 1171
- Sulfacetamid, 1175
- Sulfacetamidum, *siehe* [Sulfacetamid](#)
- Sulfadiazin, 1179
- Sulfadiazinum, *siehe* [Sulfadiazin](#)
- Sulfanilacetamid, *siehe* [Sulfacetamid](#)
- Sulfanilamide, 1183
- Sulfanilamidum, *siehe* [Sulfanilamide](#)
- Sulfapyrimidin, *siehe* [Sulfadiazin](#)
- Sulfoguaiacol-Hydrat, 1187
- Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe* [Sulfoguaiacol-Hydrat](#)
- Tannin, 1191
- Tanninum, *siehe* [Tannin](#)
- Tartarus natronatus, *siehe* [Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat](#)
- Taurin, 1195
- Taurinum, *siehe* [Taurin](#)
- Tegin®, *siehe* [Monostearate](#)
- Tegomuls® 90S, *siehe* [Molekulardestilliertes Glycerinmonostearat 90](#)
- Testosteron, 1199
- Testosteroni propionas, *siehe* [Testosteronpropionat](#)
- Testosteronpropionat, 1203
- Testosteronum, *siehe* [Testosteron](#)
- Testosteronum propionicum, *siehe* [Testosteronpropionat](#)
- Tetracain Base, 1207
- Tetracainhydrochlorid, 1211
- Tetracaini hydrochloridum, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
- Tetracainum, *siehe* [Tetracain Base](#)
- Tetracainum hydrochloricum, *siehe* [Tetracainhydrochlorid](#)
- Tetracyclinhydrochlorid, 1215
- Tetracyclini hydrochloridum, *siehe* [Tetracyclinhydrochlorid](#)
- Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe* [Tetracyclinhydrochlorid](#)
- Theobromine, *siehe* [Theobromine, 99%](#)
- Theobromine, 99%, 1219
- Theobrominum, *siehe* [Theobromine, 99%](#)
- Theophyllin, 1223

- Theophyllin-Aethylendiaminum hydricum, *siehe*
[Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat](#)
- Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [1227](#)
- Theophyllinum, *siehe* [Theophyllin](#)
- Theophyllum et ethylendiaminum hydricum, *siehe*
[Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat](#)
- Thiaminchloridhydrochlorid, [1231](#)
- Thiamin hydrochloridum, *siehe*
[Thiaminchloridhydrochlorid](#)
- Thiomersal, [1235](#)
- Thiomersalum, *siehe* [Thiomersal](#)
- Threonine, *siehe* [L-Threonin](#)
- Threoninum, *siehe* [L-Threonin](#)
- Thymol, [1239](#)
- Thymolum, *siehe* [Thymol](#)
- Tobramycini sulfas, *siehe* [Tobramycinsulfat](#)
- Tobramycinsulfat, [1243](#)
- Tobramycinum sulfuricum, *siehe*
[Tobramycinsulfat](#)
- Tosylchloramid-Natrium, [1247](#)
- Tosylchloramidum natricum, *siehe*
[Tosylchloramid-Natrium](#)
- Tragacantha albiss. plv., *siehe* [Tragant](#),
[gepulvert](#)
- Tragant, gepulvert, [1251](#)
- Traganth, gepulvert, *siehe* [Tragant](#), [gepulvert](#)
- Tranexamsäure, [1255](#)
- Traubenzucker, *siehe* [Glucose-Monohydrat](#)
- Tretinoin, mikronisiert, [1259](#)
- Tretinoinum, *siehe* [Tretinoin](#), [mikronisiert](#)
- Triamcinolon, mikronisiert, [1263](#)
- Triamcinolonacetamid, [1267](#)
- Triamcinoloni acetamidum, *siehe*
[Triamcinolonacetamid](#)
- Triamcinolonum acetamidum, *siehe*
[Triamcinolonacetamid](#)
- Triamcinolonum micronisatum, *siehe*
[Triamcinolon](#), [mikronisiert](#)
- Triclosan, [1273](#)
- Triclosanum, *siehe* [Triclosan](#)
- Trimethylglycin, *siehe* [Betain-Monohydrat](#)
- Trinatriumcitrat-Dihydrat, *siehe*
[Natriumcitrat](#)
- Trometamol, [1279](#)
- Trometamolum, *siehe* [Trometamol](#)
- Tropicamid, [1283](#)
- Tropicamidum, *siehe* [Tropicamid](#)
- Tryptophan, [1287](#)
- Tryptophanum, *siehe* [Tryptophan](#)
- Tryptophanum Inf., *siehe* [Tryptophan](#)
- Tylose® H 300, *siehe* [Hydroxyethylcellulosen](#)
(300 / 9000 mPa · s)
- Tyrosin, [1291](#)
- Tyrosinum, *siehe* [Tyrosin](#)
- Tyrothricin, [1295](#)
- Tyrothricinum, *siehe* [Tyrothricin](#)
- Ubidecarenon, [1299](#)
- Ubidecarenonum, *siehe* [Ubidecarenon](#)
- Urea pura, *siehe* [Harnstoff](#)
- Ureum, *siehe* [Harnstoff](#)
- Uridin, [1303](#)
- Uridinum, *siehe* [Uridin](#)
- Valin, [1307](#)
- Valinum, *siehe* [Valin](#)
- Vanillin, [1311](#)
- Vanillinum, *siehe* [Vanillin](#)
- Vioform®, *siehe* [Clioquinol](#)
- Vitamin B 12, *siehe* [Cyanocobalamin](#)
- Vitamin B2, *siehe* [Riboflavin](#)
- Vitamin B5, *siehe* [Calciumpantothenat](#)
- Vitamin C, *siehe* [Ascorbinsäure](#)
- Vitamin-A-Säure, *siehe* [Tretinoin](#),
[mikronisiert](#)
- Vitamin-E-acetat-Trockenkonzentrat, *siehe*
[alpha-Tocopherolacetat-Trocken-](#)
[konzentrat](#)
- Wachs, *siehe* [Wachse](#) / [Fette](#)
- Wachse / Fette, [1315](#)
- Wasserfreie Citronensäure, *siehe*
[Citronensäure](#), [wasserfrei](#)
- Wasserfreie Glucose, *siehe* [Glucose](#), [wasserfrei](#)
- Wasserfreie Zitronensäure, *siehe*
[Citronensäure](#), [wasserfrei](#)
- Wasserfreies Magnesiumcitrat, [1323](#)
- Wasserhaltiges Magnesiumhydrogencitrat,
siehe [Magnesium\(hydrogen\)citrat](#)
- Weinsäure, [1327](#)
- Wollwachsalkohole (pestizidarm), [1331](#)
- Xanthotoxin, *siehe* [Methoxsalen](#)
- Xylit, *siehe* [Xylitol](#)
- Xylitol, [1335](#)
- Xylitolum, *siehe* [Xylitol](#)
- Xylocain®-hydrochlorid, *siehe*
[Lidocainhydrochlorid](#)
- Xylometazolinhydrochlorid, [1339](#)
- Xylometazolini hydrochloridum, *siehe*
[Xylometazolinhydrochlorid](#)
- Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe*
[Xylometazolinhydrochlorid](#)
- Xylose, [1343](#)
- Xylosum, *siehe* [Xylose](#)
- Zinci acetat dihydricus, *siehe*
[Zinkacetat-Dihydrat](#)
- Zinci gluconas, *siehe* [Zinkgluconat](#)
- Zincum aceticum purum, *siehe*
[Zinkacetat-Dihydrat](#)
- Zincum gluconicum, *siehe* [Zinkgluconat](#)
- Zinkacetat-Dihydrat, [1347](#)
- Zinkgluconat, [1351](#)