

Validierungsdokumentation

HCK

HiperScan GmbH

23. März 2015

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Kontext dieses Dokuments	5
Gültigkeitsbereich dieses Dokuments	6
Validierungskonzept	6
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	7
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	9
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	10
Fazit	10
Begriffserklärung	11
Zusammenfassung	15
Validierproben	15
Ergebnis der Validierung	15
Validierungsberichte	17
a-Liponsäure	17
Aminomix NAC	21
Antioxidantien NAT Komplex	25
Bioflavonoide Komplex	29
Calcium	33
Catechin-Extrakt	37
Chaga	41
Coenzym Q10	45
Curcumin und Piperin	49
Eisen	53
Garcinia Cambogia	57
Ginkgo	61
Ginseng	65
Glucosaminsulfat	69
Glutathion	73
Glycin	77
HCK Gruppe	81
Inositol Hexanicotinat	87
Isoflavone	91
Kalium	95
Kreatin	99
Kupfer	103
L-5-HTP	107
L-Arginin	111
L-Carnitin	115
L-Carnosin	119
L-Glutamin	123
L-Isoleucin	127
L-Leucin	131
L-Lysin	135
L-Ornithin	139
L-Phenylalanin	143
L-Prolin	147
L-Threonin	151
L-Tryptophan	155
L-Tyrosin	159
Magnesium	163
Methylsulfonylmethan MSM	167
Na-Chondroitinsulfat	171
OPC Grape Seed	175

Rhodiola	179
Silymarin	183
Spurenelemente JK	187
Spurenelemente SE	191
Taurin	195
Valin	199
Vitamin B1	203
Vitamin B6	207
Vitamin C	211
Vitamin E NAT	215
Vitamine Komplex	219
Zink	223
Anhang	227
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	227
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	229
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	231
Anforderungen an die Validierung	233
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	234
Literatur	235
Index	237

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 *HCK*.

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 *HCK*. 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 Proben-spektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).
3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [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 Hersteller-Zertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich

von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)

- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.
- 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 *HCK* 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 Prüfmethode 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 $\mathbf{X}$.

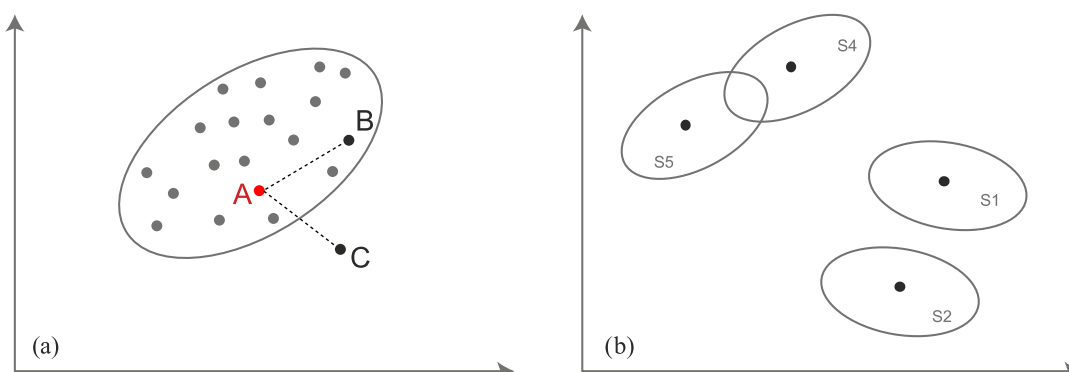


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S4 und S5 ist kleiner als zwischen S1 und S2. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 *HCK* wurden insgesamt 21 249 Spektren von 570 verschiedenen Chargen von insgesamt 62 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
HCK	62	354	17742

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 17742 Spektren von 354 Chargen von 62 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
HCK	47	121	2648

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 2648 Spektren von 121 Chargen von 47 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
HCK	48	307	859

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 859 Spektren von 307 Chargen von 48 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

Alle in der Substanzklasse *HCK* 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 06 %)	17 742 (> 99,997 18 %)	0 (< 0,002 82 %)	904 842 (> 99,999 94 %)
Typ B	0 (< 0,000 28 %)	2338 (88,293 05 %)	310 (11,706 95 %)	175 844 (> 99,999 72 %)
Typ C	0 (< 0,001 14 %)	736 (85,681 02 %)	123 (14,318 98 %)	43 809 (> 99,998 86 %)

Die in Klammern angegebenen Werte geben die jeweiligen aus den Häufigkeiten bestimmten Erwartungswerte für die Parameter 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 **a-Liponsäure**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80022-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

a-Liponsäure; H1000

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	a-Liponsäure	954001	80022	40	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	954001	80178	40	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	993101	80185	40	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	54301	80321	58	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	66601	80369	45	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	14001420	80482	40	beim Hersteller
Hepart AG	a-Liponsäure	14001726	80491	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 303 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 439 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 86 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	a-Liponsäure	14000551	40
Hepart AG	a-Liponsäure	54301	1
Hepart AG	a-Liponsäure	66601	5
Hepart AG	a-Liponsäure	14001420	20
Hepart AG	a-Liponsäure	14001726	20

- 3350 Spektren aus insgesamt 118 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	a-Liponsäure	1312993101	2
Unisan	a-Liponsäure	25701	10
Unisan	a-Liponsäure	993101	1
unisan	a-Liponsäure	H100031	1
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure	54301	2
unisan	a-Liponsäure	66601	1
Hepart AG	a-Liponsäure	1313025701	2

- 840 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 299 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	303 (> 99,8350 %)	0 (< 0,1650 %)	17 439 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0149 %)	81 (94,1860 %)	5 (5,8140 %)	3350 (> 99,9851 %)
Typ C	0 (< 0,0595 %)	19 (k.A.)	0 (k.A.)	840 (> 99,9405 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80022	80022	0,00	60,40
80178	80178	0,00	54,07
80185	80185	0,00	48,62
80321	80321	0,00	49,96
80369	80369	0,00	50,75
80482	80482	0,00	148,20
80491	80491	0,00	74,69

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 **Aminomix NAC**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80003-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aminomix NAC; H1002

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Aminomix NAC	946501	80003	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	971701	80024	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	971701	80186	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	19101	80199	20	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	936401	80220	20	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	41401	80312	30	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	41402	80314	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	14000258	80407	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	14000259	80408	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	14000258	80444	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	14000259	80447	40	beim Hersteller
Hepart AG	Aminomix NAC	41401	80457	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 312 Spektren aus insgesamt 346 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Aminomix NAC*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Aminomix NAC	936401	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Aminomix NAC	41402	7
Unisan	Aminomix NAC	971701	1
Hepart AG	Aminomix NAC	41401	3
Hepart AG	Aminomix NAC	1054019101	3
Unisan	Aminomix NAC	19101	1

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 301 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	430 (> 99,8837 %)	0 (< 0,1163 %)	17 312 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	12 (k.A.)	3 (k.A.)	844 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
80003	80003	0,00	35,03
80024	80024	0,00	28,91
80186	80186	0,00	27,70
80199	80199	0,00	31,68
80220	80220	0,00	41,23
80312	80312	0,00	33,06
80314	80314	0,00	40,13
80407	80407	0,00	31,10
80408	80408	0,00	37,07
80444	80444	0,00	44,97
80447	80447	0,00	42,44
80457	80457	0,00	30,01

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 **Antioxidantien NAT Komplex**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80025-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Antioxidantien NAT Komplex; H1004

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Antioxidantien N...	2401	80025	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	967901	80179	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	11001	80182	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	980001	80188	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	991301	80232	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	19901	80236	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	30901	80258	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	30903	80259	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	30902	80260	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	30904	80261	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	19901	80282	40	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Antioxidantien N...	51901	80311	50	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	52001	80313	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	52201	80315	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	52101	80317	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	51902	80318	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	67301	80404	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	67201	80405	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000044	80419	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000043	80424	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000042	80428	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000965	80469	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000961	80470	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000962	80471	39	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000964	80473	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14000966	80474	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001849	80504	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001850	80505	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001851	80506	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001846	80507	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001848	80508	40	beim Hersteller
Hepart AG	Antioxidantien N...	14001847	80509	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1289 Spektren von 32 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 16 453 Spektren aus insgesamt 323 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 200 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	zu erfassen	40
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14000963	40
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001849	20
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001850	20
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001851	20
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001846	20
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001848	20
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	14001847	20

- 3236 Spektren aus insgesamt 116 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	19901	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex	1034019901	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	67501	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	1034030904	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	1034030902	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	30904	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	30903	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	68201	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	51902	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	67601	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	67201	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	30901	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	52101	5
Hedinger	Antioxidantien NAT Komplex	51901	3
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	52201	3
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	67301	3
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	1037030904	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex	1034030901	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	30902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	52001	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex	11001	1

- 812 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 285 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0030 %)	1289 (> 99,9612 %)	0 (< 0,0388 %)	16 453 (> 99,9970 %)
Typ B	0 (< 0,0155 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	3236 (> 99,9845 %)
Typ C	0 (< 0,0616 %)	44 (93,6170 %)	3 (6,3830 %)	812 (> 99,9384 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80025	80025	0,00	8,93
80179	80179	0,00	15,50
80182	80182	0,00	12,83
80188	80188	0,00	14,17
80232	80232	0,00	14,27
80236	80236	0,00	12,64
80258	80258	0,00	18,41
80259	80259	0,00	13,32
80260	80260	0,00	15,94
80261	80261	0,00	18,54
80282	80282	0,00	12,03
80311	80311	0,00	11,44
80313	80313	0,00	11,18
80315	80315	0,00	9,29
80317	80317	0,00	9,51
80318	80318	0,00	10,03
80404	80404	0,00	17,68
80405	80405	0,00	17,91
80419	80419	0,00	20,05
80424	80424	0,00	21,02
80428	80428	0,00	23,58
80469	80469	0,00	15,27
80470	80470	0,00	12,24
80471	80471	0,00	12,29
80473	80473	0,00	15,81
80474	80474	0,00	14,57
80504	80504	0,00	21,85
80505	80505	0,00	25,53
80506	80506	0,00	21,65
80507	80507	0,00	24,13
80508	80508	0,00	22,20
80509	80509	0,00	22,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bioflavonoide Komplex**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80027-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bioflavonoide Komplex; Bioflavonoide; H1006

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	683901	80027	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	683901	80124	50	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	694301	80184	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	19001	80252	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	42501	80275	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	28501	80279	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	68101	80342	40	beim Hersteller
Hepart AG	Bioflavonoide Ko...	14001675	80492	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 412 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Bioflavonoide Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex	zu erfassen	40
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex	948802	40
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex	14001675	20

- 3336 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Bioflavonoide Komplex	42501	3
Unisan	Bioflavonoide Komplex	1284019001	2
Unisan	Bioflavonoide Komplex	1284648802	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex	1284042501	2
Unisan	Bioflavonoide Komplex	19001	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex	56001	3
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex	68101	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	330 (> 99,8485 %)	0 (< 0,1515 %)	17 412 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0150 %)	90 (90,0000 %)	10 (10,0000 %)	3336 (> 99,9850 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	7 (k.A.)	7 (k.A.)	845 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80027	80027	0,00	27,15
80124	80124	0,00	24,04
80184	80184	0,00	25,23
80252	80252	0,00	18,21
80275	80275	0,00	24,18
80279	80279	0,00	18,66
80342	80342	0,00	15,91
80492	80492	0,00	20,29

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 **Calcium**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80005-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calcium; H1008

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Calcium	956001	80005	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	956001	80029	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	8901	80189	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	956001	80190	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55201	80322	60	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55001	80323	50	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55301	80324	60	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55401	80325	60	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55501	80326	60	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55101	80327	60	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	55601	80329	50	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Calcium	14000110	80406	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14000107	80412	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14000111	80414	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14000108	80415	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14000109	80417	35	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14000106	80422	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001933	80521	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001934	80522	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001935	80523	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001936	80524	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001937	80525	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001938	80526	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001939	80527	40	beim Hersteller
Hepart AG	Calcium	14001939-F2	80528	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1115 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 16 627 Spektren aus insgesamt 331 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 205 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calcium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Calcium	zu erfassen	40
Hepart AG	Calcium	14000109	5
Hepart AG	Calcium	14001933	20
Hepart AG	Calcium	14001934	20
Hepart AG	Calcium	14001935	20
Hepart AG	Calcium	14001936	20
Hepart AG	Calcium	14001937	20
Hepart AG	Calcium	14001938	20
Hepart AG	Calcium	14001939	20
Hepart AG	Calcium	14001939-F2	20

- 3231 Spektren aus insgesamt 114 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse

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

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

- 49 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calcium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Calcium	8901	9
Unisan	Calcium	55001	6
Unisan	Calcium	1104008901	11
Unisan	Calcium	1105008901	1
Unisan	Calcium	55601	2
Unisan	Calcium	55101	1
Hepart AG	Calcium	55201	2
Hepart AG	Calcium	55401	6
Hepart AG	Calcium	55301	2
Hepart AG	Calcium	55501	7
Unisan	Calcium	956001	1

- 810 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 294 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *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 (< 0,0030 %)	1115 (> 99,9552 %)	0 (< 0,0448 %)	16 627 (> 99,9970 %)
Typ B	0 (< 0,0155 %)	205 (> 99,7561 %)	0 (< 0,2439 %)	3231 (> 99,9845 %)
Typ C	0 (< 0,0617 %)	31 (63,2653 %)	18 (36,7347 %)	810 (> 99,9383 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80005	80005	0,00	28,41
80029	80029	0,00	19,68
80189	80189	0,00	21,31
80190	80190	0,00	26,38
80322	80322	0,00	25,76
80323	80323	0,00	23,55
80324	80324	0,00	20,37
80325	80325	0,00	26,09
80326	80326	0,00	26,15
80327	80327	0,00	22,04
80329	80329	0,00	16,40
80406	80406	0,00	28,60
80412	80412	0,00	27,39
80414	80414	0,00	29,27
80415	80415	0,00	29,35
80417	80417	0,00	29,89
80422	80422	0,00	27,65
80521	80521	0,00	28,64
80522	80522	0,00	25,00
80523	80523	0,00	27,73
80524	80524	0,00	18,26
80525	80525	0,00	22,71
80526	80526	0,00	26,76
80527	80527	0,00	19,71
80528	80528	0,00	11,89

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 **Catechin-Extrakt**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80031-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Catechin-Extrakt; H1010

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Catechin-Extrakt	681501	80031	40	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	638201	80139	50	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	681501	80140	50	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	18601	80240	40	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	62901	80338	40	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	62701	80339	40	beim Hersteller
Hepart AG	Catechin-Extrakt	62801	80340	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 442 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Catechin-Extrakt*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Catechin-Extrakt	681501	1
Unisan	Catechin-Extrakt	1571025702	3
Unisan	Catechin-Extrakt	208020	1
Unisan	Catechin-Extrakt	25702	1
Unisan/Hepart AG	Catechin-Extrakt	18601	5
Hepart AG	Catechin-Extrakt	1574018601	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt	130208020	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt	1571681501	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 297 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	300 (> 99,8333 %)	0 (< 0,1667 %)	17 442 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0593 %)	14 (k.A.)	2 (k.A.)	843 (> 99,9407 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80031	80031	0,00	31,41
80139	80139	0,00	24,78
80140	80140	0,00	33,51
80240	80240	0,00	47,28
80338	80338	0,00	23,79
80339	80339	0,00	40,65
80340	80340	0,00	22,82

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 **Chaga**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80032-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chaga; H1011

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Chaga	675601	80032	40	beim Hersteller
Hepart AG	Chaga	46701	80310	40	beim Hersteller
Hepart AG	Chaga	14000951	80466	40	beim Hersteller
Hepart AG	Chaga	14001688	80493	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 582 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Chaga*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Chaga	975601	40
Hepart AG	Chaga	14001688	20

- 3376 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Chaga*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Chaga	151467601	1
Unisan/Hepart AG	Chaga	46701	1
Unisan	Chaga	64001	1

- 856 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	160 (> 99,6875 %)	0 (< 0,3125 %)	17 582 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0148 %)	60 (> 99,1667 %)	0 (< 0,8333 %)	3376 (> 99,9852 %)
Typ C	0 (< 0,0584 %)	3 (k.A.)	0 (k.A.)	856 (> 99,9416 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80032	80032	0,00	37,90
80310	80310	0,00	33,13
80466	80466	0,00	35,86
80493	80493	0,00	57,58

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 **Coenzym Q10**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80015-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coenzym Q10; H1013

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Coenzym Q10	943001	80015	40	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	992501	80065	30	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	992501	80133	50	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	966601	80167	50	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	926101	80209	20	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	15601	80241	40	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	130521-300	80354	40	beim Hersteller
Hepart AG	Coenzym Q10	14001546	80484	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 432 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Coenzym Q10	926101	10
Hepart AG	Coenzym Q10	14001546	20

- 3406 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Coenzym Q10	1194015601	6
Unisan	Coenzym Q10	15601	14
Unisan	Coenzym Q10	119405601	1
Unisan	Coenzym Q10	H101311	1
Unisan	Coenzym Q10	130521-300	7
Unisan	Coenzym Q10	992501	1

- 829 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	310 (> 99,8387 %)	0 (< 0,1613 %)	17 432 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	3406 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0603 %)	18 (60,0000 %)	12 (40,0000 %)	829 (> 99,9397 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80015	80015	0,00	49,68
80065	80065	0,00	73,17
80133	80133	0,00	67,51
80167	80167	0,00	53,42
80209	80209	0,00	65,53
80241	80241	0,00	47,43
80354	80354	0,00	17,84
80484	80484	0,00	22,04

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 **Curcumin und Piperin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80034-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Curcumin und Piperin; H1014

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Curcumin und Pip...	2201	80034	40	beim Hersteller
Hepart AG	Curcumin und Pip...	2201	80166	50	beim Hersteller
Hepart AG	Curcumin und Pip...	929601	80225	20	beim Hersteller
Hepart AG	Curcumin und Pip...	13901	80234	40	beim Hersteller
Hepart AG	Curcumin und Pip...	14001017	80475	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 552 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Curcumin und Piperin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Curcumin und Piperin	929601	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Curcumin und Piperin	1534002201	2
Unisan	Curcumin und Piperin	1534013901	1
Unisan	Curcumin und Piperin	13901	5
Unisan	Curcumin und Piperin	72001	3

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 302 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell

identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	17 552 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0590 %)	10 (k.A.)	1 (k.A.)	848 (> 99,9410 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80034	80034	0,00	111,27
80166	80166	0,00	113,16
80225	80225	0,00	123,88
80234	80234	0,00	124,35
80475	80475	0,00	98,40

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 **Eisen**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80162-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eisen; H1015

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Eisen	928101	80162	50	beim Hersteller
Hepart AG	Eisen	998701	80183	40	beim Hersteller
Hepart AG	Eisen	603206	80213	20	beim Hersteller
Hepart AG	Eisen	14000285	80510	40	beim Hersteller
Hepart AG	Eisen	40901	80511	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 552 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 170 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Eisen	603206	40
Hepart AG	Eisen	998701	40
Hepart AG	Eisen	40901	40
Hepart AG	Eisen	603206	10
Hepart AG	Eisen	14000285	20
Hepart AG	Eisen	40901	20

- 3266 Spektren aus insgesamt 119 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Eisen	1114040901	4
Unisan	Eisen	1114998701	6
Unisan	Eisen	40901	13
Unisan	Eisen	998701	6
Unisan	Eisen	1114603206	1

- 829 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 301 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	17 552 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0153 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	3266 (> 99,9847 %)
Typ C	0 (< 0,0603 %)	25 (83,3333 %)	5 (16,6667 %)	829 (> 99,9397 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80162	80162	0,00	26,31
80183	80183	0,00	23,16
80213	80213	0,00	23,85
80510	80510	0,00	21,83
80511	80511	0,00	22,92

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 **Garcinia Cambogia**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80037-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Garcinia Cambogia; H1017

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Garcinia Cambogia	956701	80037	40	beim Hersteller
Hepart AG	Garcinia Cambogia	956701	80101	90	beim Hersteller
Hepart AG	Garcinia Cambogia	7401	80160	90	beim Hersteller
Hepart AG	Garcinia Cambogia	56601	80346	40	beim Hersteller
Hepart AG	Garcinia Cambogia	56601	80477	40	beim Hersteller
Hepart AG	Garcinia Cambogia	14001687	80490	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 402 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Garcinia Cambogia*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Garcinia Cambogia	14001687	20

- 3416 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Garcinia Cambogia	1221007401	3
Unisan	Garcinia Cambogia	56601	1
Hepart AG	Garcinia Cambogia	7401	2

- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	340 (> 99,8529 %)	0 (< 0,1471 %)	17 402 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0586 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	853 (> 99,9414 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80037	80037	0,00	29,17
80101	80101	0,00	30,07
80160	80160	0,00	21,14
80346	80346	0,00	20,88
80477	80477	0,00	23,61
80490	80490	0,00	29,05

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 **Ginkgo**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80391-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ginkgo; H1024

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Ginkgo	67901	80391	80	beim Hersteller
Hepart AG	Ginkgo	67901	80476	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 622 Spektren aus insgesamt 353 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Ginkgo*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Ginkgo*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	17 622 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80391	80391	0,00	36,92
80476	80476	0,00	35,00

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 **Ginseng**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80038-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ginseng; H1018

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Ginseng	701602	80038	40	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	701602	80099	50	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	662503	80164	50	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	630706	80191	40	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	18502	80308	40	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	18502	80455	40	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	67801	80456	40	beim Hersteller
Hepart AG	Ginseng	38802	80478	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginseng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 402 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Ginseng*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ginseng*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Ginseng	38802	4

- 855 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 305 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	340 (> 99,8529 %)	0 (< 0,1471 %)	17 402 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0585 %)	4 (k.A.)	0 (k.A.)	855 (> 99,9415 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80038	80038	0,00	27,13
80099	80099	0,00	35,38
80164	80164	0,00	25,62
80191	80191	0,00	33,51
80308	80308	0,00	31,98
80455	80455	0,00	23,49
80456	80456	0,00	24,67
80478	80478	0,00	12,89

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 **Glucosaminsulfat**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80094-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glucosaminsulfat; H1019

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Glucosaminsulfat	978401	80094	50	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	954901	80131	50	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	34001	80254	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	25002	80262	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	38001	80319	60	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	38001	80362	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	75401	80402	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glucosaminsulfat	34001	80454	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 382 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Glucosaminsulfat*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Glucosaminsulfat*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	360 (> 99,8611 %)	0 (< 0,1389 %)	17 382 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80094	80094	0,00	58,42
80131	80131	0,00	54,85
80254	80254	0,00	57,79
80262	80262	0,00	53,74
80319	80319	0,00	51,46
80362	80362	0,00	52,83
80402	80402	0,00	38,04
80454	80454	0,00	55,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glutathion**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80040-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glutathion; H1020

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Glutathion	955501	80040	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glutathion	955501	80125	50	beim Hersteller
Hepart AG	Glutathion	19703	80204	20	beim Hersteller
Hepart AG	Glutathion	918901	80217	20	beim Hersteller
Hepart AG	Glutathion	40201	80288	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glutathion	74901	80430	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 532 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glutathion	19703	10
Hepart AG	Glutathion	918901	10

- 3416 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Glutathion	1254025703	2
Unisan	Glutathion	1251019703	3
Unisan	Glutathion	25703	3
Hepart AG	Glutathion	1254040201	1
Unisan	Glutathion	40201	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion	1251025703	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	210 (> 99,7619 %)	0 (< 0,2381 %)	17 532 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0590 %)	12 (k.A.)	0 (k.A.)	847 (> 99,9410 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80040	80040	0,00	15,10
80125	80125	0,00	18,12
80204	80204	0,00	13,68
80217	80217	0,00	18,45
80288	80288	0,00	10,67
80430	80430	0,00	15,38

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 **Glycin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80168-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; H1021

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	Glycin	965401	80168	50	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	993401	80197	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	28101	80253	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	61801	80348	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	75501	80436	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	14001730	80494	40	beim Hersteller
Hepart AG	Glycin	14001731	80495	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 452 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Glycin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glycin	71501	40
Hepart AG	Glycin	965401	1
Hepart AG	Glycin	14001730	20
Hepart AG	Glycin	14001731	20

- 3355 Spektren aus insgesamt 120 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0029 %)	290 (> 99,8276 %)	0 (< 0,1724 %)	17 452 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0149 %)	81 (> 99,3827 %)	0 (< 0,6173 %)	3355 (> 99,9851 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80168	80168	0,00	90,97
80197	80197	0,00	79,82
80253	80253	0,00	85,92
80348	80348	0,00	87,79
80436	80436	0,00	104,33
80494	80494	0,00	105,57
80495	80495	0,00	110,56

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 **HCK Gruppe**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80008-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

HCK Gruppe; Acacia Gum; Biotin; Chrom; Folsäure; H1001; H1007; H1012; H1016; H1058; H1061; H1067; H1068; H1102; H1105; H1109; Lycoplen; Melatonin; Selen; Selenhefe; Vitamin B12; Vitamin D3; Vitamin K2-Ca-Mn Komplex

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin B12	944101	80008	40	beim Hersteller
Hepart AG	Acacia Gum	639701	80023	40	beim Hersteller
Hepart AG	Biotin	983601	80028	40	beim Hersteller
Hepart AG	Chrom	977201	80033	50	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	977701	80036	40	beim Hersteller
Hepart AG	Lycoplen	999101	80046	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	933301	80066	30	beim Hersteller
Hepart AG	Selenhefe	9001	80067	30	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B12	966201	80075	30	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin D3	959601	80078	30	beim Hersteller
Hepart AG	Selenhefe	9001	80096	50	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	10201	80105	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin D3	959601	80108	50	beim Hersteller
Hepart AG	Lycopen	927601	80132	50	beim Hersteller
Hepart AG	Lycopen	999101	80144	50	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	977701	80146	40	beim Hersteller
Hepart AG	Lycopen	4501	80159	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B12	944101	80173	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B12	966201	80174	40	beim Hersteller
Hepart AG	Acacia Gum	639701	80176	40	beim Hersteller
Hepart AG	Acacia Gum	706310	80177	40	beim Hersteller
Hepart AG	Biotin	983601	80187	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selenhefe	997601	80194	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin D3	8101	80201	20	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	601901	80211	20	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin D3	940201	80215	20	beim Hersteller
Hepart AG	Lycopen	927601	80239	40	beim Hersteller
Hepart AG	Biotin	29603	80247	40	beim Hersteller
Hepart AG	Acacia Gum	728201	80266	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	10201	80268	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	10201	80297	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B12	26401	80307	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin D3	8101	80309	40	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	52301	80331	60	beim Hersteller
Hepart AG	Lycopen	53501	80335	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B12	25017	80353	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	65601	80361	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	65501	80364	40	beim Hersteller
Hepart AG	Biotin	29601	80365	40	beim Hersteller
Hepart AG	Selen	65701	80366	40	beim Hersteller
Hepart AG	Melatonin	69101	80374	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin K2-Ca-Mn...	69001	80377	40	beim Hersteller
Hepart AG	Biotin	29601	80385	50	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	14000639	80442	40	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	52301	80443	40	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	14000638	80449	40	beim Hersteller
Hepart AG	Folsäure	14000639	80451	40	beim Hersteller
Hepart AG	Melatonin	69101	80488	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 21 857 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1930 Spektren von 48 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 15 812 Spektren aus insgesamt 322 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang 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 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Folsäure	56901	40
Hepart AG	Chrom	977201	5
Hepart AG	Vitamin D3	8101	5
Hepart AG	Selen	601901	10
Hepart AG	Vitamin D3	940201	10
Hepart AG	Melatonin	69101	10
Hepart AG	Vitamin K2-Ca-Mn Komplex	69001	10
Hepart AG	Biotin	29601	10
Hepart AG	Melatonin	69101	20

- 3136 Spektren aus insgesamt 115 Chargen von 45 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 158 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Biotin	1591983601	2
Unisan	Chrom	1581977201	2
Unisan	Folsäure	1613030201	8
Unisan	Folsäure	977701	2
Unisan	Folsäure	1613977701	2
Unisan	Selenhefe	9001	1
Unisan	Selenhefe	1151009001	3
Unisan	Vitamin B12	1064025017	4
Unisan	Vitamin D3	1335008101	6
Unisan	Vitamin D3	1335008108	1
Unisan	Vitamin D3	1335959601	2
Unisan	Acacia Gum	1211706310	1
Unisan	Acacia Gum	1211728201	4
Unisan	Biotin	1592983601	1
Unisan	Chrom	1582977201	7
Unisan	Folsäure	52301	9
Unisan	Folsäure	1611030201	2
Unisan	Lycopon	1195004501	1
Unisan	Vitamin B12	1064026401	4
Unisan	Vitamin B12	26401	2
Unisan	Biotin	29603	9
Unisan	Biotin	983601	1
Unisan	Chrom	977201	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Folsäure	30201	10
Unisan	Lycopen	47301	3
Unisan	Lycopen	4501	4
Unisan	Vitamin D3	8101	12
Unisan	Vitamin D3	64801	9
Unisan	Acacia Gum	706310	1
Unisan	Selenhefe	25709	1
Unisan	Lycopen	53501	2
Unisan	Vitamin B12	25017	8
Unisan	Vitamin B12	3441377	1
Unisan	Vitamin D3	63701	7
Hepart AG	Acacia Gum	728201	2
Hepart AG	Biotin	29601	2
Hepart AG	Biotin	1592029603	4
Unisan	Biotin	H100721	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Acacia Gum	1211622002	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3	1336008101	2
Bombastus	Folsäure	1613052301	1
Unisan	Vitamin B12	1061025017	1

- 701 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 264 Chargen von 40 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0032 %)	1930 (> 99,9741 %)	0 (< 0,0259 %)	15 812 (> 99,9968 %)
Typ B	0 (< 0,0159 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	3136 (> 99,9841 %)
Typ C	0 (< 0,0713 %)	137 (86,7089 %)	21 (13,2911 %)	701 (> 99,9287 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80008	80008	0,00	23,93
80023	80023	0,00	17,25
80028	80028	0,00	29,49

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80033	80033	0,00	28,19
80036	80036	0,00	25,06
80046	80046	0,00	33,29
80066	80066	0,00	26,29
80067	80067	0,00	29,25
80075	80075	0,00	27,63
80078	80078	0,00	21,02
80096	80096	0,00	24,13
80105	80105	0,00	22,92
80108	80108	0,00	26,76
80132	80132	0,00	26,68
80144	80144	0,00	24,28
80146	80146	0,00	29,29
80159	80159	0,00	27,37
80173	80173	0,00	23,65
80174	80174	0,00	25,04
80176	80176	0,00	19,60
80177	80177	0,00	25,15
80187	80187	0,00	27,88
80194	80194	0,00	26,64
80201	80201	0,00	23,84
80211	80211	0,00	29,56
80215	80215	0,00	23,32
80239	80239	0,00	31,23
80247	80247	0,00	29,30
80266	80266	0,00	13,18
80268	80268	0,00	24,16
80297	80297	0,00	23,87
80307	80307	0,00	24,69
80309	80309	0,00	22,07
80331	80331	0,00	25,74
80335	80335	0,00	30,61
80353	80353	0,00	24,27
80361	80361	0,00	25,69
80364	80364	0,00	24,42
80365	80365	0,00	24,97
80366	80366	0,00	25,18
80374	80374	0,00	25,16
80377	80377	0,00	20,99
80385	80385	0,00	29,06
80442	80442	0,00	18,23
80443	80443	0,00	23,56
80449	80449	0,00	20,71
80451	80451	0,00	22,28
80488	80488	0,00	22,68

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 **Inositol Hexanicotinat**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80087-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Inositol Hexanicotinat; H1022

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 Hexanicotinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Inositol Hexanic...	652206	80087	40	beim Hersteller
Hepart AG	Inositol Hexanic...	979201	80106	50	beim Hersteller
Hepart AG	Inositol Hexanic...	46001	80320	50	beim Hersteller
Hepart AG	Inositol Hexanic...	14000920	80465	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 562 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 Hexanicotinat*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Inositol Hexanicotinat*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ C](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 Hexanicotinat* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	17 562 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80087	80087	0,00	31,17
80106	80106	0,00	46,46
80320	80320	0,00	45,46
80465	80465	0,00	50,14

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 **Isoflavone**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80041-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Isoflavone; H1025

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Isoflavone	988301	80041	40	beim Hersteller
Hepart AG	Isoflavone	955701	80163	50	beim Hersteller
Hepart AG	Isoflavone	988301	80165	50	beim Hersteller
Hepart AG	Isoflavone	591907	80208	20	beim Hersteller
Hepart AG	Isoflavone	38801	80272	40	beim Hersteller
Hepart AG	Isoflavone	56701	80345	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 17 502 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang 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 *Isoflavone*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Isoflavone	591907	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Isoflavone	25704	1
Unisan	Isoflavone	1310988301	1
Unisan/Hepart AG	Isoflavone	38801	2
Hepart AG	Isoflavone	56701	1
Hepart AG	Isoflavone	1314025704	1
Hepart AG	Isoflavone	1314038801	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Mo-

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	17 502 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	9 (k.A.)	1 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0587 %)	4 (k.A.)	3 (k.A.)	852 (> 99,9413 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80041	80041	0,00	25,71
80163	80163	0,00	14,80
80165	80165	0,00	11,84
80208	80208	0,00	25,39
80272	80272	0,00	14,74
80345	80345	0,00	10,36

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 **Kalium**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80043-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kalium; H1030

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Kalium	944201	80043	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kalium	944201	80156	50	beim Hersteller
Hepart AG	Kalium	931901	80224	20	beim Hersteller
Hepart AG	Kalium	130328001	80347	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kalium	39302	80372	50	beim Hersteller
Hepart AG	Kalium	69201	80376	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 502 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 109 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Kalium	28901	39
Hepart AG	Kalium	28901	40
Hepart AG	Kalium	931901	10
Hepart AG	Kalium	39302	10
Hepart AG	Kalium	69201	10

- 3327 Spektren aus insgesamt 119 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kalium	944201	4
Unisan	Kalium	1124028903	2
Unisan	Kalium	288903	1
Unisan	Kalium	39301	9
Unisan	Kalium	28903	2
Unisan/Hepart AG	Kalium	39302	2
Unisan	Kalium	69201	1
Hepart AG	Kalium	1124944201	2

- 836 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	240 (> 99,7917 %)	0 (< 0,2083 %)	17 502 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0150 %)	70 (64,2202 %)	39 (35,7798 %)	3327 (> 99,9850 %)
Typ C	0 (< 0,0598 %)	19 (82,6087 %)	4 (17,3913 %)	836 (> 99,9402 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
80043	80043	0,00	42,59
80156	80156	0,00	37,92
80224	80224	0,00	35,48
80347	80347	0,00	33,95
80372	80372	0,00	31,80
80376	80376	0,00	31,83

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 **Kreatin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80149-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kreatin; H1031

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	Kreatin	965201	80149	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kreatin	25003	80440	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kreatin	25004	80441	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 622 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Kreatin*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	17 622 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80149	80149	0,00	65,54
80440	80440	0,00	62,87
80441	80441	0,00	70,96

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 **Kupfer**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80044-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kupfer; H1032

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Kupfer	933901	80044	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	933901	80154	50	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	7901	80200	20	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	7901	80277	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	46401	80305	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	46401	80306	40	beim Hersteller
Hepart AG	Kupfer	130415	80341	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kupfer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 472 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Kupfer*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kupfer	1542933901	2
Unisan	Kupfer	933901	2
Unisan	Kupfer	7901	1
Unisan	Kupfer	46401	3
Unisan/Hepart AG	Kupfer	13041501	2
Hepart AG	Kupfer	1544007901	1
Hepart AG	Kupfer	130415-K1	1
Hepart AG	Kupfer	1544046401	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	270 (> 99,8148 %)	0 (< 0,1852 %)	17 472 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0591 %)	10 (k.A.)	3 (k.A.)	846 (> 99,9409 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80044	80044	0,00	44,10
80154	80154	0,00	44,62
80200	80200	0,00	40,51
80277	80277	0,00	35,41
80305	80305	0,00	24,14
80306	80306	0,00	23,92
80341	80341	0,00	21,54

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 **L-5-HTP**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80111-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-5-HTP; H1035

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-5-HTP* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-5-HTP	968801	80111	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-5-HTP	999801	80148	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 652 Spektren aus insgesamt 352 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 L-5-HTP.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-5-HTP	zu erfassen	40

- 3396 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 L-5-HTP.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-5-HTP	1836025006	1
Unisan	L-5-HTP	26102	1
Unisan	L-5-HTP	25006	1
Hepart AG	L-5-HTP	1837999801	2
Hepart AG	L-5-HTP	1837025006	1

- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 301 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-5-HTP* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	90 (> 99,4444 %)	0 (< 0,5556 %)	17 652 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	38 (95,0000 %)	2 (5,0000 %)	3396 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0586 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	853 (> 99,9414 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80111	80111	0,00	14,37
80148	80148	0,00	23,51

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 **L-Arginin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80026-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Arginin; H1036

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Arginin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Arginin	999001	80026	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	950601	80129	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	999001	80157	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	928302	80212	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	27802	80256	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	44301	80280	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	66501	80373	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Arginin	14000564	80448	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 412 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Arginin	928302	10
Hepart AG	L-Arginin	66501	10

- 3416 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Arginin	1320025705	1
Unisan	L-Arginin	1324950601	1
Unisan	L-Arginin	1320550101	1
Unisan	L-Arginin	1320999001	1
Unisan	L-Arginin	44301	2
Unisan	L-Arginin	27802	1
unisan	L-Arginin	52401	3
Unisan/Hepart AG	L-Arginin	1324044301	2
Hepart AG	L-Arginin	66501	1
Hepart AG	L-Arginin	1324027802	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 296 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-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 (< 0,0029 %)	330 (> 99,8485 %)	0 (< 0,1515 %)	17 412 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	11 (k.A.)	3 (k.A.)	845 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80026	80026	0,00	31,28
80129	80129	0,00	31,95
80157	80157	0,00	30,89
80212	80212	0,00	32,80
80256	80256	0,00	28,36
80280	80280	0,00	30,28
80373	80373	0,00	28,88
80448	80448	0,00	32,11

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 **L-Carnitin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80013-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitin; Carnitin; H1038

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Carnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Carnitin	938501	80013	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	965901	80081	30	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	8501	80136	90	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	965901	80155	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	965901	80169	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	938501	80193	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	26001	80243	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	26010	80344	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	130605300	80371	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnitin	130605302	80483	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 282 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 73 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Carnitin	zu erfassen	40
Hepart AG	L-Carnitin	965901	3
Hepart AG	L-Carnitin	130605300	10
Hepart AG	L-Carnitin	130605302	20

- 3363 Spektren aus insgesamt 120 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnitin	1184026020	2
Unisan	L-Carnitin	130326002	1
Unisan	L-Carnitin	26001	3
unisan	L-Carnitin	26010	6
Unisan	L-Carnitin	965901	1
Hepart AG	L-Carnitin	130605300	1
Hepart AG	L-Carnitin	1184026001	1
Hepart AG	L-Carnitin	130605301	2
Unisan	L-Carnitin	26020	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin	1184965901	2

- 836 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 295 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-Carnitin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	460 (> 99,8913 %)	0 (< 0,1087 %)	17 282 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0149 %)	57 (78,0822 %)	16 (21,9178 %)	3363 (> 99,9851 %)
Typ C	0 (< 0,0598 %)	19 (82,6087 %)	4 (17,3913 %)	836 (> 99,9402 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80013	80013	0,00	36,37
80081	80081	0,00	52,59
80136	80136	0,00	47,90
80155	80155	0,00	50,39
80169	80169	0,00	46,73
80193	80193	0,00	39,37
80243	80243	0,00	42,28
80344	80344	0,00	34,20
80371	80371	0,00	44,22
80483	80483	0,00	42,23

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 **L-Carnosin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80153-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnosin; H1041

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Carnosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Carnosin	979202	80153	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnosin	74801	80393	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Carnosin	45901	80452	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 612 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 L-Carnosin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Carnosin	zu erfassen	20

- 3416 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnosin	45901	3
Unisan	L-Carnosin	1812979202	3
Hepart AG	L-Carnosin	1812045901	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-Carnosin ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	130 (> 99,6154 %)	0 (< 0,3846 %)	17 612 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	15 (75,0000 %)	5 (25,0000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0588 %)	8 (k.A.)	0 (k.A.)	851 (> 99,9412 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80153	80153	0,00	69,89
80393	80393	0,00	50,82
80452	80452	0,00	69,89

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 **L-Glutamin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80089-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutamin; H1043

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Glutamin	994001	80089	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	955001	80171	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	928301	80218	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	26901	80242	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	26904	80245	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	26903	80246	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Glutamin	61501	80336	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 472 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Glutamin	zu erfassen	40
Hepart AG	L-Glutamin	928301	10

- 3386 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Glutamin	1814026901	8
Unisan	L-Glutamin	1814026903	1
Unisan/Hepart AG	L-Glutamin	26901	1
Unisan	L-Glutamin	61501	1
Hepart AG	L-Glutamin	1815026901	1
Unisan	L-Glutamin	26903	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	L-Glutamin	26904	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 299 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-*Glutamin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	270 (> 99,8148 %)	0 (< 0,1852 %)	17 472 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0148 %)	45 (90,0000 %)	5 (10,0000 %)	3386 (> 99,9852 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	14 (k.A.)	0 (k.A.)	845 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80089	80089	0,00	32,74
80171	80171	0,00	28,39
80218	80218	0,00	23,16
80242	80242	0,00	28,15
80245	80245	0,00	26,69
80246	80246	0,00	29,41
80336	80336	0,00	24,58

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 **L-Isoleucin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80134-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin; H1045

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	L-Isoleucin	968701	80134	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Isoleucin	942901	80222	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Isoleucin	27701	80249	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Isoleucin	66301	80368	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Isoleucin	14001772	80498	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 552 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *L-Isoleucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Isoleucin	zu erfassen	40
Hepart AG	L-Isoleucin	942901	10
Hepart AG	L-Isoleucin	14001772	20

- 3366 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Isoleucin	1805968701	1
Unisan	L-Isoleucin	27701	2
Unisan	L-Isoleucin	1804027701	2
Unisan	L-Isoleucin	1805027701	3
Hepart AG	L-Isoleucin	66301	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Isoleucin	1804968701	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	17 552 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0149 %)	68 (97,1429 %)	2 (2,8571 %)	3366 (> 99,9851 %)
Typ C	0 (< 0,0590 %)	10 (k.A.)	1 (k.A.)	848 (> 99,9410 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80134	80134	0,00	37,72
80222	80222	0,00	33,90
80249	80249	0,00	35,48
80368	80368	0,00	26,28
80498	80498	0,00	34,31

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 **L-Leucin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80150-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin; H1046

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	L-Leucin	965101	80150	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Leucin	994101	80203	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Leucin	965101	80333	60	beim Hersteller
Hepart AG	L-Leucin	74301	80410	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 572 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 L-Leucin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Leucin	994101	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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-Leucin.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ C](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	17 572 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80150	80150	0,00	14,62
80203	80203	0,00	14,57
80333	80333	0,00	16,22
80410	80410	0,00	20,07

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 **L-Lysin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80151-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Lysin; H1047

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Lysin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Lysin	17302	80151	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	955002	80152	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	941501	80221	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	65401	80343	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	65401	80453	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	28801	80458	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Lysin	14000944	80468	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 462 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *L-Lysin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Lysin	28801	40
Hepart AG	L-Lysin	28801	40
Hepart AG	L-Lysin	941501	10

- 3346 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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-Lysin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Lysin	1800955002	1
Unisan	L-Lysin	1801028801	1

- 857 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 304 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-Lysin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	280 (> 99,8214 %)	0 (< 0,1786 %)	17 462 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0149 %)	10 (11,1111 %)	80 (88,8889 %)	3346 (> 99,9851 %)
Typ C	0 (< 0,0583 %)	1 (k.A.)	1 (k.A.)	857 (> 99,9417 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80151	80151	0,00	74,85
80152	80152	0,00	66,77
80221	80221	0,00	67,65
80343	80343	0,00	73,00
80453	80453	0,00	67,43
80458	80458	0,00	34,63
80468	80468	0,00	57,77

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 **L-Ornithin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80175-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Ornithin; H1048

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Ornithin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Ornithin	979301	80175	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Ornithin	646703	80195	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Ornithin	1202	80206	20	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 642 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *L-Ornithin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Ornithin	1202	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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-Ornithin*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ C](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-Ornithin* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	100 (> 99,5000 %)	0 (< 0,5000 %)	17 642 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80175	80175	0,00	68,68
80195	80195	0,00	90,97
80206	80206	0,00	64,78

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 **L-Phenylalanin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80090-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin; H1049

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	L-Phenylalanin	964401	80090	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Phenylalanin	1201	80198	60	beim Hersteller
Hepart AG	L-Phenylalanin	19707	80202	20	beim Hersteller
Hepart AG	L-Phenylalanin	74401	80400	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 572 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 45 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Phenylalanin	zu erfassen	30
Hepart AG	L-Phenylalanin	964401	5
Hepart AG	L-Phenylalanin	19707	10

- 3391 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Phenylalanin	1828019707	1
Unisan	L-Phenylalanin	25009	3
Unisan/Hepart AG	L-Phenylalanin	1828025009	2

- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	170 (> 99,7059 %)	0 (< 0,2941 %)	17 572 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	44 (97,7778 %)	1 (2,2222 %)	3391 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0586 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	853 (> 99,9414 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80090	80090	0,00	39,82
80198	80198	0,00	34,97
80202	80202	0,00	37,50
80400	80400	0,00	65,84

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 **L-Prolin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80114-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin; H1051; Prolin

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	L-Prolin	596805	80114	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Prolin	695301	80126	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Prolin	707801	80147	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Prolin	25707	80298	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Prolin	66401	80370	50	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 512 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Prolin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Prolin	zu erfassen	30
Hepart AG	L-Prolin	66401	10

- 3396 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 L-Prolin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Prolin	1834707801	1
Hepart AG	L-Prolin	25707	2
Hepart AG	L-Prolin	707801	2

- 854 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 303 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0029 %)	230 (> 99,7826 %)	0 (< 0,2174 %)	17 512 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	3396 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0585 %)	3 (k.A.)	2 (k.A.)	854 (> 99,9415 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80114	80114	0,00	49,20
80126	80126	0,00	45,08
80147	80147	0,00	88,43
80298	80298	0,00	67,33
80370	80370	0,00	52,42

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-Threonin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80107-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin; H1052; Threonine

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	L-Threonin	638802	80107	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Threonin	14901	80122	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Threonin	14001718	80496	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 17 602 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang 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 *L-Threonin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Threonin	14001718	20

- 3416 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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-Threonin*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	140 (> 99,6429 %)	0 (< 0,3571 %)	17 602 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80107	80107	0,00	50,32
80122	80122	0,00	53,09
80496	80496	0,00	47,25

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 **L-Tryptophan**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80127-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan; H1053

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Tryptophan	950001	80127	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tryptophan	978501	80135	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tryptophan	27901	80251	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tryptophan	74501	80401	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tryptophan. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 562 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Tryptophan.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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-Tryptophan.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-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 (< 0,0028 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	17 562 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80127	80127	0,00	64,20
80135	80135	0,00	67,20
80251	80251	0,00	55,31
80401	80401	0,00	29,25

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 **L-Tyrosin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80121-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tyrosin; H1054

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	L-Tyrosin	979102	80121	50	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tyrosin	29502	80244	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tyrosin	29502	80248	40	beim Hersteller
Hepart AG	L-Tyrosin	74601	80386	80	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 532 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Tyrosin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Tyrosin	zu erfassen	20
Hepart AG	L-Tyrosin	74601	20

- 3396 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Tyrosin	1826029501	2
Unisan	L-Tyrosin	29501	4
Unisan	L-Tyrosin	29502	4
Unisan	L-Tyrosin	979102	2
Hepart AG	L-Tyrosin	74601	1
Hepart AG	L-Tyrosin	1827029501	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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-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 (< 0,0029 %)	210 (> 99,7619 %)	0 (< 0,2381 %)	17 532 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	3396 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	14 (k.A.)	0 (k.A.)	845 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80121	80121	0,00	59,97
80244	80244	0,00	59,33
80248	80248	0,00	59,41
80386	80386	0,00	60,84

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 **Magnesium**
 Substanzklasse **HCK**
 Berichtsdatum 20.03.2015
 Berichtsnummer 80061-2015-03-20
 Ausführende Firma **HiperScan GmbH**
 Weißeritzstraße 3
 01067 Dresden
 Germany

Relevante Substanznamen

Magnesium; H1060

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Magnesium	973501	80061	30	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	941701	80120	50	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	973501	80130	50	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	43501	80283	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	43601	80351	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	69601	80378	50	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	70001	80423	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	69801	80427	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	69901	80429	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	69701	80437	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	14001893	80515	40	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Magnesium	14001895	80516	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	14001889	80517	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	14001891	80518	40	beim Hersteller
Hepart AG	Magnesium	14001894	80519	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 122 Spektren aus insgesamt 340 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 150 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Magnesium	zu erfassen	40
Hepart AG	Magnesium	69601	10
Hepart AG	Magnesium	14001893	20
Hepart AG	Magnesium	14001895	20
Hepart AG	Magnesium	14001889	20
Hepart AG	Magnesium	14001891	20
Hepart AG	Magnesium	14001894	20

- 3286 Spektren aus insgesamt 117 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Magnesium*.

- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	620 (> 99,9194 %)	0 (< 0,0806 %)	17 122 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0152 %)	144 (96,0000 %)	6 (4,0000 %)	3286 (> 99,9848 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80061	80061	0,00	35,07
80120	80120	0,00	31,19
80130	80130	0,00	41,66
80283	80283	0,00	36,82
80351	80351	0,00	37,72
80378	80378	0,00	34,84
80423	80423	0,00	35,61
80427	80427	0,00	32,98
80429	80429	0,00	36,06
80437	80437	0,00	38,04
80515	80515	0,00	31,76
80516	80516	0,00	37,28
80517	80517	0,00	37,35
80518	80518	0,00	30,92
80519	80519	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 **Methylsulfonylmethan MSM**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80102-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylsulfonylmethan MSM; H1062

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Methylsulfonylme...	979401	80102	50	beim Hersteller
Hepart AG	Methylsulfonylme...	964001	80115	50	beim Hersteller
Hepart AG	Methylsulfonylme...	56201	80332	60	beim Hersteller
Hepart AG	Methylsulfonylme...	14000921	80467	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 542 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Methylsulfonylmethan MSM*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM	zu erfassen	30

- 3406 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Methylsulfonylmethan MSM*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM	1818025013	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM	26101	1
Unisan/Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM	1819025013	1
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM	1819026101	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM	25013	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM	56201	1

- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	200 (> 99,7500 %)	0 (< 0,2500 %)	17 542 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	3 (10,0000 %)	27 (90,0000 %)	3406 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0586 %)	6 (k.A.)	0 (k.A.)	853 (> 99,9414 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80102	80102	0,00	174,38
80115	80115	0,00	200,06
80332	80332	0,00	186,95
80467	80467	0,00	195,12

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 0.97-2015-03-19

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Na-Chondroitinsulfat**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80093-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Na-Chondroitinsulfat; H1065

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Na-Chondroitinsu...	1801	80093	50	beim Hersteller
Hepart AG	Na-Chondroitinsu...	964101	80119	50	beim Hersteller
Hepart AG	Na-Chondroitinsu...	31801	80269	40	beim Hersteller
Hepart AG	Na-Chondroitinsu...	31801	80271	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 562 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Na-Chondroitinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat	zu erfassen	30

- 3406 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Na-Chondroitinsulfat	1821964101	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat	1820001801	4
Unisan	Na-Chondroitinsulfat	31801	9
Unisan	Na-Chondroitinsulfat	1801	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat	1821001801	1
Fagron	Na-Chondroitinsulfat	1821031801	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat	1820031801	1

- 841 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 299 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	180 (> 99,7222 %)	0 (< 0,2778 %)	17 562 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	21 (70,0000 %)	9 (30,0000 %)	3406 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0595 %)	17 (k.A.)	1 (k.A.)	841 (> 99,9405 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
80093	80093	0,00	31,10
80119	80119	0,00	23,58
80269	80269	0,00	34,53
80271	80271	0,00	38,30

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 **OPC Grape Seed**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80064-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

OPC Grape Seed; H1066

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	OPC Grape Seed	672201	80064	30	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	672201	80118	50	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	16201	80128	50	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	643901	80196	40	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	18401	80233	40	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	130208-77	80337	40	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	68301	80352	40	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	70401	80380	50	beim Hersteller
Hepart AG	OPC Grape Seed	70401	80398	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 362 Spektren aus insgesamt 347 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *OPC Grape Seed*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	OPC Grape Seed	70401	10

- 3426 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	OPC Grape Seed	1504018401	3
Unisan	OPC Grape Seed	18401	3
Unisan	OPC Grape Seed	68301	2
Hepart AG	OPC Grape Seed	70401	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	OPC Grape Seed	130208	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 301 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Mo-

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	380 (> 99,8684 %)	0 (< 0,1316 %)	17 362 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	10 (k.A.)	0 (k.A.)	3426 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0590 %)	10 (k.A.)	1 (k.A.)	848 (> 99,9410 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80064	80064	0,00	11,64
80118	80118	0,00	17,56
80128	80128	0,00	17,55
80196	80196	0,00	17,47
80233	80233	0,00	14,18
80337	80337	0,00	29,59
80352	80352	0,00	20,00
80380	80380	0,00	18,43
80398	80398	0,00	18,48

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 **Rhodiola**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80390-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Rhodiola; H1064

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Rhodiola	70501	80390	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rhodiola*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 702 Spektren aus insgesamt 353 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Rhodiola*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Rhodiola*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Rhodiola	70501	1

- 858 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 305 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	17 702 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0583 %)	0 (k.A.)	1 (k.A.)	858 (> 99,9417 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80390	80390	0,00	20,38

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 **Silymarin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80068-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Silymarin; H1071

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Silymarin	950401	80068	30	beim Hersteller
Hepart AG	Silymarin	950401	80138	50	beim Hersteller
Hepart AG	Silymarin	915601	80210	20	beim Hersteller
Hepart AG	Silymarin	29901	80265	40	beim Hersteller
Hepart AG	Silymarin	67701	80375	50	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 552 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Silymarin	915601	10
Hepart AG	Silymarin	67701	10

- 3416 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Silymarin	950401	2
Unisan	Silymarin	1241950401	3
hepart ag	Silymarin	1244950401	1
Unisan	Silymarin	29901	5
Hepart AG	Silymarin	67701	1
Hepart AG	Silymarin	1244029901	1
Unisan	Silymarin	46101/0	1
Unisan	Silymarin	46101	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin	1241046101	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 297 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	17 552 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	20 (> 97,5000 %)	0 (< 2,5000 %)	3416 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0593 %)	13 (k.A.)	3 (k.A.)	843 (> 99,9407 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80068	80068	0,00	27,54
80138	80138	0,00	24,98
80210	80210	0,00	19,14
80265	80265	0,00	30,50
80375	80375	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	Spurenelemente JK
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	80069-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente JK; H1080

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Spurenelemente JK	956901	80069	30	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	956901	80137	50	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	919701	80223	20	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	11701	80235	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	72701	80387	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	72901	80388	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente JK	72801	80389	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 482 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Spurenelemente JK	zu erfassen	40
Hepart AG	Spurenelemente JK	919701	10

- 3386 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente JK	1026011701	5
Unisan	Spurenelemente JK	72701	2
Unisan	Spurenelemente JK	1026919701	1
Unisan	Spurenelemente JK	11701	18
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Spurenelemente JK	1026956901	2

- 831 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 301 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	260 (> 99,8077 %)	0 (< 0,1923 %)	17 482 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0148 %)	12 (24,0000 %)	38 (76,0000 %)	3386 (> 99,9852 %)
Typ C	0 (< 0,0602 %)	25 (89,2857 %)	3 (10,7143 %)	831 (> 99,9398 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80069	80069	0,00	30,47
80137	80137	0,00	31,30
80223	80223	0,00	25,83
80235	80235	0,00	22,72
80387	80387	0,00	26,06
80388	80388	0,00	26,71
80389	80389	0,00	28,60

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	Spurenelemente SE
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	80070-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente SE; H1082

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Spurenelemente SE	937201	80070	30	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	937201	80092	50	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	12401	80141	50	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	929202	80172	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	31301	80263	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	42301	80278	50	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	42301	80290	50	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000722	80459	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000720	80460	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000721	80461	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000722	80462	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000720	80463	40	beim Hersteller
Hepart AG	Spurenelemente SE	14000721	80464	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 550 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 192 Spektren aus insgesamt 346 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Spurenelemente SE*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Spurenelemente SE	zu erfassen	40
Hepart AG	Spurenelemente SE	42301	5
Hepart AG	Spurenelemente SE	42301	5

- 3386 Spektren aus insgesamt 122 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente SE	1024929202	1
Unisan	Spurenelemente SE	42301	4
Unisan	Spurenelemente SE	31301	6
Hepart AG	Spurenelemente SE	120435-14	1
Hepart AG	Spurenelemente SE	937201	6
Unisan	Spurenelemente SE	1024042301	1
Unisan	Spurenelemente SE	1024012401	1

- 839 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 299 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	550 (> 99,9091 %)	0 (< 0,0909 %)	17 192 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0148 %)	15 (30,0000 %)	35 (70,0000 %)	3386 (> 99,9852 %)
Typ C	0 (< 0,0596 %)	16 (80,0000 %)	4 (20,0000 %)	839 (> 99,9404 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80070	80070	0,00	38,03
80092	80092	0,00	25,73
80141	80141	0,00	28,39
80172	80172	0,00	28,73
80263	80263	0,00	24,14
80278	80278	0,00	28,68
80290	80290	0,00	28,99
80459	80459	0,00	36,59
80460	80460	0,00	38,65
80461	80461	0,00	40,22
80462	80462	0,00	37,82
80463	80463	0,00	40,14
80464	80464	0,00	40,64

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 **Taurin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80071-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; H1084

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	Taurin	960201	80071	30	beim Hersteller
Hepart AG	Taurin	960201	80088	50	beim Hersteller
Hepart AG	Taurin	17301	80142	50	beim Hersteller
Hepart AG	Taurin	600402	80216	20	beim Hersteller
Hepart AG	Taurin	28001	80250	40	beim Hersteller
Hepart AG	Taurin	14001767	80497	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 512 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Taurin	600402	10
Hepart AG	Taurin	14001767	20

- 3406 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Taurin	1294960201	2
Unisan	Taurin	1294028001	2
Unisan	Taurin	25710	4
Unisan	Taurin	28001	4

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 302 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0029 %)	230 (> 99,7826 %)	0 (< 0,2174 %)	17 512 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	3406 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0590 %)	4 (k.A.)	8 (k.A.)	847 (> 99,9410 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80071	80071	0,00	90,85
80088	80088	0,00	119,92
80142	80142	0,00	119,62
80216	80216	0,00	114,23
80250	80250	0,00	124,23
80497	80497	0,00	104,18

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 **Valin**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80145-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Valin; H1056; L-Valin

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart AG	Valin	961101	80145	50	beim Hersteller
Hepart AG	Valin	916201	80226	20	beim Hersteller
Hepart AG	Valin	936701	80228	40	beim Hersteller
Hepart AG	Valin	25012	80291	40	beim Hersteller
Hepart AG	Valin	14001947	80520	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 552 Spektren aus insgesamt 349 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Valin	916201	10
Hepart AG	Valin	14001947	20

- 3406 Spektren aus insgesamt 121 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Valin*.
- 859 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 306 Chargen von 48 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für 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 (< 0,0028 %)	190 (> 99,7368 %)	0 (< 0,2632 %)	17 552 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0147 %)	30 (> 98,3333 %)	0 (< 1,6667 %)	3406 (> 99,9853 %)
Typ C	0 (< 0,0582 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	859 (> 99,9418 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80145	80145	0,00	59,94
80226	80226	0,00	73,30
80228	80228	0,00	88,35
80291	80291	0,00	89,17
80520	80520	0,00	58,03

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 **Vitamin B1**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80072-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin B1; H1101

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin B1	977301	80072	30	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	977301	80116	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	30501	80255	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	53301	80316	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	75001	80392	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	75001	80479	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	14001112	80480	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B1	14001113	80481	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 422 Spektren aus insgesamt 348 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Vitamin B1*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin B1	1622977301	1
Unisan	Vitamin B1	977301	2
Unisan	Vitamin B1	1621030202	2
Unisan	Vitamin B1	30202	4
Unisan/Hepart AG	Vitamin B1	53301	5
Hepart AG	Vitamin B1	1622030202	2

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	320 (> 99,8438 %)	0 (< 0,1563 %)	17 422 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0593 %)	16 (k.A.)	0 (k.A.)	843 (> 99,9407 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80072	80072	0,00	15,49
80116	80116	0,00	15,87
80255	80255	0,00	55,10
80316	80316	0,00	21,35
80392	80392	0,00	35,10
80479	80479	0,00	30,71
80480	80480	0,00	19,04
80481	80481	0,00	18,96

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 **Vitamin B6**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80074-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin B6; H1103

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin B6	960401	80074	30	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B6	960401	80110	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin B6	938001	80192	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 622 Spektren aus insgesamt 352 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Vitamin B6*.
- 3436 Spektren aus insgesamt 123 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin B6	20101	1
Unisan	Vitamin B6	25711	9
Unisan	Vitamin B6	1552020101	1
Unisan	Vitamin B6	1554025711	1
Hepart AG	Vitamin B6	1552025711	2
Hepart AG	Vitamin B6	1554020101	1

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6* ist mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0028 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	17 622 (> 99,9972 %)
Typ B	0 (< 0,0146 %)	0 (k.A.)	0 (k.A.)	3436 (> 99,9854 %)
Typ C	0 (< 0,0592 %)	15 (k.A.)	0 (k.A.)	844 (> 99,9408 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80074	80074	0,00	65,86
80110	80110	0,00	59,22
80192	80192	0,00	59,19

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	Vitamin C
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	20.03.2015
Berichtsnummer	80009-2015-03-20
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin C; H1104

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin C	946901	80009	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	946901	80112	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	960901	80123	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	13201	80161	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	13202	80229	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	44501	80296	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	25020	80304	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	44502	80363	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	74201	80394	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	74001	80395	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	73901	80396	40	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin C	74101	80397	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	74201	80418	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	44602	80438	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	14001780	80499	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	14001788	80500	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	14001794	80501	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin C	14001797	80502	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 750 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 16 992 Spektren aus insgesamt 338 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 109 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamin C	960901	29
Hepart AG	Vitamin C	14001780	20
Hepart AG	Vitamin C	14001788	20
Hepart AG	Vitamin C	14001794	20
Hepart AG	Vitamin C	14001797	20

- 3327 Spektren aus insgesamt 118 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin C	1085025020	7
Unisan	Vitamin C	44501	9
Unisan/Hepart AG	Vitamin C	44602	2
Hepart AG	Vitamin C	44502	8
Hepart AG	Vitamin C	44601	3
Hepart AG	Vitamin C	73901	3
Hepart AG	Vitamin C	1084025020	4
Unisan	Vitamin C	25020	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin C	1084025019	1

- 819 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	750 (> 99,9333 %)	0 (< 0,0667 %)	16 992 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0150 %)	80 (73,3945 %)	29 (26,6055 %)	3327 (> 99,9850 %)
Typ C	0 (< 0,0611 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	819 (> 99,9389 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80009	80009	0,00	35,85
80112	80112	0,00	35,19
80123	80123	0,00	36,29
80161	80161	0,00	38,27
80229	80229	0,00	39,31
80296	80296	0,00	32,53
80304	80304	0,00	44,94
80363	80363	0,00	54,46
80394	80394	0,00	27,56
80395	80395	0,00	25,63
80396	80396	0,00	27,36
80397	80397	0,00	26,10
80418	80418	0,00	30,75

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80438	80438	0,00	44,25
80499	80499	0,00	28,62
80500	80500	0,00	29,42
80501	80501	0,00	29,40
80502	80502	0,00	37,13

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 **Vitamin E NAT**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80010-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin E NAT; H1107

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin E NAT	945901	80010	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	961301	80077	30	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	961301	80098	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	17901	80117	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	919301	80219	20	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	17701	80230	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	961301	80238	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	65001	80350	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	80381	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	80382	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	80383	50	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	80384	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	71601	80421	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	71701	80426	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001815	80512	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001821	80513	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001822	80514	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 710 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 032 Spektren aus insgesamt 342 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 110 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamin E NAT	919301	10
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	10
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	10
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	10
Hepart AG	Vitamin E NAT	71501	10
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001815	20
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001821	20
Hepart AG	Vitamin E NAT	14001822	20

- 3326 Spektren aus insgesamt 119 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 25 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin E NAT	1094025021	3
Unisan	Vitamin E NAT	25022	9
Unisan	Vitamin E NAT	1094017701	2
Unisan	Vitamin E NAT	25021	1
Unisan	Vitamin E NAT	1095961301	1
Hepart AG	Vitamin E NAT	65101	3
Hepart AG	Vitamin E NAT	1094025022	1
Unisan	Vitamin E NAT	17901	1
Unisan	Vitamin E NAT	65001	2

- 834 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 297 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	710 (> 99,9296 %)	0 (< 0,0704 %)	17 032 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0150 %)	110 (> 99,5455 %)	0 (< 0,4545 %)	3326 (> 99,9850 %)
Typ C	0 (< 0,0600 %)	20 (80,0000 %)	5 (20,0000 %)	834 (> 99,9400 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80010	80010	0,00	31,86
80077	80077	0,00	36,27
80098	80098	0,00	28,25
80117	80117	0,00	37,84
80219	80219	0,00	30,91
80230	80230	0,00	30,73
80238	80238	0,00	30,83
80350	80350	0,00	23,82
80381	80381	0,00	31,58

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80382	80382	0,00	32,00
80383	80383	0,00	30,02
80384	80384	0,00	31,32
80421	80421	0,00	27,65
80426	80426	0,00	29,06
80512	80512	0,00	30,98
80513	80513	0,00	34,17
80514	80514	0,00	31,25

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 **Vitamine Komplex**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80073-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamine Komplex; H1100

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamine Komplex	9901	80073	30	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	9901	80091	50	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	966901	80109	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	923902	80214	25	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	23401	80231	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	966901	80237	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	25101	80293	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	49201	80349	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	77201	80411	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	77001	80431	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	77101	80432	40	beim Hersteller

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001590	80485	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001589	80486	40	beim Hersteller
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001591	80487	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 545 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 197 Spektren aus insgesamt 342 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 150 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamine Komplex	zu erfassen	40
Hepart AG	Vitamine Komplex	25301	40
Hepart AG	Vitamine Komplex	923902	10
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001590	20
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001589	20
Hepart AG	Vitamine Komplex	14001591	20

- 3286 Spektren aus insgesamt 118 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamine Komplex	49202	6
Unisan	Vitamine Komplex	77201	4
Unisan	Vitamine Komplex	49301	19
Unisan	Vitamine Komplex	49201	6
Unisan	Vitamine Komplex	4966901	1
Unisan	Vitamine Komplex	1014025301	2
Unisan	Vitamine Komplex	25201	1
Unisan	Vitamine Komplex	49302	3
hepart ag	Vitamine Komplex	10159548011	1
hepart ag	Vitamine Komplex	1015954801	1
Unisan	Vitamine Komplex	H110031	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex	48301	1
Unisan	Vitamine Komplex	25101	1
Hepart AG	Vitamine Komplex	1014025101	2
Unisan	Vitamine Komplex	1014009901	1
Unisan	Vitamine Komplex	1014025401	1

- 808 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 290 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	545 (> 99,9083 %)	0 (< 0,0917 %)	17 197 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0152 %)	150 (> 99,6667 %)	0 (< 0,3333 %)	3286 (> 99,9848 %)
Typ C	0 (< 0,0619 %)	47 (92,1569 %)	4 (7,8431 %)	808 (> 99,9381 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80073	80073	0,00	40,67
80091	80091	0,00	54,47
80109	80109	0,00	46,00
80214	80214	0,00	39,96
80231	80231	0,00	49,47
80237	80237	0,00	49,53

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80293	80293	0,00	34,70
80349	80349	0,00	41,76
80411	80411	0,00	52,21
80431	80431	0,00	47,10
80432	80432	0,00	46,64
80485	80485	0,00	49,32
80486	80486	0,00	45,82
80487	80487	0,00	47,02

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 **Zink**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 20.03.2015
Berichtsnummer 80011-2015-03-20
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zink; H1110

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart AG	Zink	949701	80011	40	beim Hersteller
Hepart AG	Zink	949701	80079	30	beim Hersteller
Hepart AG	Zink	991001	80100	50	beim Hersteller
Hepart AG	Zink	949701	80143	50	beim Hersteller
Hepart AG	Zink	14001753	80489	40	beim Hersteller
Hepart AG	Zink	14001803	80503	40	beim Hersteller

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 22 037 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 17 492 Spektren aus insgesamt 350 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Zink	41501	40
Hepart AG	Zink	991001	40
Hepart AG	Zink	14001753	20
Hepart AG	Zink	14001803	20

- 3316 Spektren aus insgesamt 119 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zink*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Zink	1164991001	7
Unisan	Zink	991001	18
Unisan	Zink	41501	10
Unisan	Zink	410501	1
Unisan	Zink	44502	1
Unisan	Zink	99101	2
Unisan	Zink	1164949701	1

- 819 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 300 Chargen von 47 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0 (< 0,0029 %)	250 (> 99,8000 %)	0 (< 0,2000 %)	17 492 (> 99,9971 %)
Typ B	0 (< 0,0151 %)	120 (> 99,5833 %)	0 (< 0,4167 %)	3316 (> 99,9849 %)
Typ C	0 (< 0,0611 %)	40 (> 98,7500 %)	0 (< 1,2500 %)	819 (> 99,9389 %)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80011	80011	0,00	18,57
80079	80079	0,00	22,16
80100	80100	0,00	24,15
80143	80143	0,00	22,22
80489	80489	0,00	22,48
80503	80503	0,00	20,51

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

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

Entfällt.

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

Entfällt.

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [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).

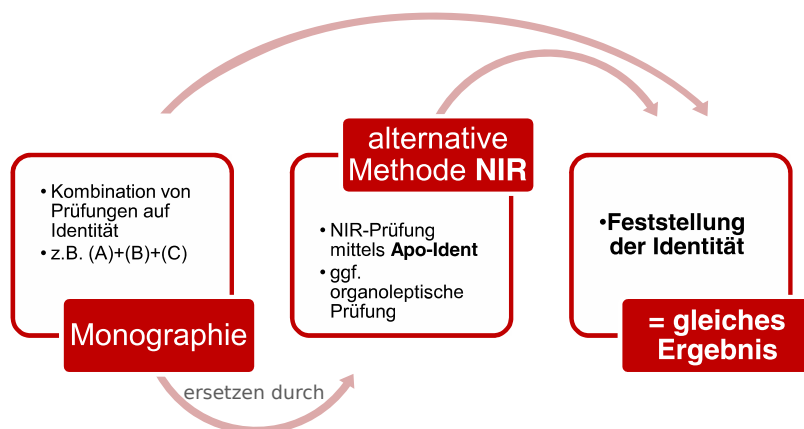


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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

- a-Liponsäure, [17](#)
Acacia Gum, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Aminomix NAC, [21](#)
Antioxidantien NAT Komplex, [25](#)
- Bioflavonoide, *siehe* [Bioflavonoide Komplex](#)
Bioflavonoide Komplex, [29](#)
Biotin, *siehe* [HCK Gruppe](#)
- Calcium, [33](#)
Carnitin, *siehe* [L-Carnitin](#)
Catechin-Extrakt, [37](#)
Chaga, [41](#)
Chrom, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Coenzym Q10, [45](#)
Curcumin und Piperin, [49](#)
- Eisen, [53](#)
- Folsäure, *siehe* [HCK Gruppe](#)
- Garcinia Cambogia, [57](#)
Ginkgo, [61](#)
Ginseng, [65](#)
Glucosaminsulfat, [69](#)
Glutathion, [73](#)
Glycin, [77](#)
- H1000, *siehe* [a-Liponsäure](#)
H1001, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1002, *siehe* [Aminomix NAC](#)
H1004, *siehe* [Antioxidantien NAT Komplex](#)
H1006, *siehe* [Bioflavonoide Komplex](#)
H1007, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1008, *siehe* [Calcium](#)
H1010, *siehe* [Catechin-Extrakt](#)
H1011, *siehe* [Chaga](#)
H1012, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1013, *siehe* [Coenzym Q10](#)
H1014, *siehe* [Curcumin und Piperin](#)
H1015, *siehe* [Eisen](#)
H1016, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1017, *siehe* [Garcinia Cambogia](#)
H1018, *siehe* [Ginseng](#)
H1019, *siehe* [Glucosaminsulfat](#)
H1020, *siehe* [Glutathion](#)
H1021, *siehe* [Glycin](#)
H1022, *siehe* [Inositol Hexanicotinat](#)
H1024, *siehe* [Ginkgo](#)
H1025, *siehe* [Isoflavone](#)
H1030, *siehe* [Kalium](#)
H1031, *siehe* [Kreatin](#)
H1032, *siehe* [Kupfer](#)
H1035, *siehe* [L-5-HTP](#)
H1036, *siehe* [L-Arginin](#)
H1038, *siehe* [L-Carnitin](#)
H1041, *siehe* [L-Carnosin](#)
H1043, *siehe* [L-Glutamin](#)
H1045, *siehe* [L-Isoleucin](#)
H1046, *siehe* [L-Leucin](#)
H1047, *siehe* [L-Lysin](#)
H1048, *siehe* [L-Ornithin](#)
H1049, *siehe* [L-Phenylalanin](#)
H1051, *siehe* [L-Prolin](#)
H1052, *siehe* [L-Threonin](#)
H1053, *siehe* [L-Tryptophan](#)
H1054, *siehe* [L-Tyrosin](#)
H1056, *siehe* [Valin](#)
H1058, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1060, *siehe* [Magnesium](#)
H1061, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1062, *siehe* [Methylsulfonylmethan MSM](#)
H1064, *siehe* [Rhodiola](#)
H1065, *siehe* [Na-Chondroitinsulfat](#)
H1066, *siehe* [OPC Grape Seed](#)
H1067, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1068, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1071, *siehe* [Silymarin](#)
H1080, *siehe* [Spurenelemente JK](#)
H1082, *siehe* [Spurenelemente SE](#)
H1084, *siehe* [Taurin](#)
H1100, *siehe* [Vitamine Komplex](#)
H1101, *siehe* [Vitamin B1](#)
H1102, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1103, *siehe* [Vitamin B6](#)
H1104, *siehe* [Vitamin C](#)
H1105, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1107, *siehe* [Vitamin E NAT](#)
H1109, *siehe* [HCK Gruppe](#)
H1110, *siehe* [Zink](#)
HCK Gruppe, [81](#)
- Inositol Hexanicotinat, [87](#)
Isoflavone, [91](#)
- Kalium, [95](#)
Kreatin, [99](#)
Kupfer, [103](#)
- L-5-HTP, [107](#)
L-Arginin, [111](#)
L-Carnitin, [115](#)
L-Carnosin, [119](#)
L-Glutamin, [123](#)
L-Isoleucin, [127](#)
L-Leucin, [131](#)
L-Lysin, [135](#)
L-Ornithin, [139](#)
L-Phenylalanin, [143](#)
L-Prolin, [147](#)

L-Threonin, [151](#)
L-Tryptophan, [155](#)
L-Tyrosin, [159](#)
L-Valin, *siehe* [Valin](#)
Lycopon, *siehe* [HCK Gruppe](#)

Magnesium, [163](#)
Melatonin, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Methylsulfonylmethan MSM, [167](#)

Na-Chondroitinsulfat, [171](#)

OPC Grape Seed, [175](#)

Prolin, *siehe* [L-Prolin](#)

Rhodiola, [179](#)

Selen, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Selenhefe, *siehe* [HCK Gruppe](#)

Silymarin, [183](#)
Spurenelemente JK, [187](#)
Spurenelemente SE, [191](#)

Taurin, [195](#)
Threonine, *siehe* [L-Threonin](#)

Valin, [199](#)
Vitamin B1, [203](#)
Vitamin B12, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamin B6, [207](#)
Vitamin C, [211](#)
Vitamin D3, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamin E NAT, [215](#)
Vitamin K2-Ca-Mn Komplex, *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamine Komplex, [219](#)

Zink, [223](#)