

Validierungsdokumentation

HCK

HiperScan GmbH

18. März 2016

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	11
Begriffserklärung	12
Zusammenfassung	17
Validierproben	17
Ergebnis der Validierung	17
Validierungsberichte	19
a-Liponsäure (H1000)	19
Aminomix NAC (H1002)	23
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	27
Bioflavonoide Komplex (H1006)	33
Calcium (H1008)	37
Catechin-Extrakt (H1010)	41
Chaga (H1011)	45
Coenzym Q10 (H1013)	49
Curcumin und Piperin (H1014)	53
Eisen (H1015)	57
Garcinia Cambogia (H1017)	61
Ginkgo (H1024)	65
Ginseng (H1018)	69
Glucosaminsulfat (H1019)	73
Glutathion (H1020)	77
Glycin (H1021)	81
HCK Gruppe	85
Inositol Hexanicotinat (H1022)	91
Isoflavone (H1025)	95
Kalium (H1030)	99
Kreatin (H1031)	103
Kupfer (H1032)	107
L-5-HTP (H1035)	111
L-Arginin (H1036)	115
L-Carnitin (H1038)	119
L-Carnosin (H1041)	123
L-Glutamin (H1043)	127
L-Isoleucin (H1045)	131
L-Leucin (H1046)	135
L-Lysin (H1047)	139
L-Ornithin (H1048)	143
L-Phenylalanin (H1049)	147
L-Prolin (H1051)	151
L-Threonin (H1052)	155
L-Tryptophan (H1053)	159
L-Tyrosin (H1054)	163
Magnesium (H1060)	167
Methylsulfonylmethan MSM (H1062)	171
Na-Chondroitinsulfat (H1065)	175
OPC Grape Seed (H1066)	179

PET Basis (H1503)	183
PET Coenzym Q10 (H1505)	187
PET Gelenke (H1501)	191
PET Haut und Haare (H1504)	195
PET Immunsystem (H1502)	199
PET Well-Aging (H1500)	203
Rhodiola (H1064)	207
Silymarin (H1071)	211
Spurenelemente JK (H1080)	215
Spurenelemente SE (H1082)	219
Taurin (H1084)	223
Valin (H1056)	227
Vitamin B1 (H1101)	231
Vitamin B6 (H1103)	235
Vitamin C (H1104)	239
Vitamin E NAT (H1107)	243
Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)	247
Vitamine Komplex (H1100)	251
Zink (H1110)	255
Anhang	259
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	259
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	261
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	263
Anforderungen an die Validierung	265
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	266
Literatur	267
Index	269

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

- *NIR-Spektroskopie als Methode zur Prüfung auf Identität*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* die NIR-Spektroskopie als analytische Methode, die unter anderem zur Identifikation von Ausgangsstoffen geeignet ist. Eine Validierung der Methode selbst ist folglich nicht erforderlich.
- *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 Probenpektrum das Analyseergebnis berechnet (*Prediction*).
3. Sammlung von weiteren Spektren für die *Validierprobe*, die von der *Kalibrierprobe* unabhängig sein soll. Auch die Ergebnisse (Identitäten) der *Validierprobe* müssen bekannt sein. Das Lehrbuch sieht eine Stichprobe vor, deren Umfang meist mit 25 % bis 50 % der *Kalibrierprobe* vorgeschlagen wird [8].
4. Der zweite datentechnische Schritt heißt *Validierung*. Dabei wird das erstellte [chemometrische Modell](#) anhand der Spektren der *Validierproben* evaluiert. Als Validierungsparameter für die Identifikation gibt das *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] die [Spezifität](#) und [Robustheit](#) vor.

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, OTC, ..., siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
- b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Herstellerzertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich

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

- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.
- f) Ist die Identität der neuen Probe nachgewiesen, wird sie als Referenzprobe deklariert und die Spektren werden für den Aufbau der Datenbank freigegeben.

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück 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 Prüfmethoden fest und stellt Herstellerzertifikate nach *ApBetrO* §§6,11 zur Verfügung, so kann die *HiperScan GmbH* die Substanz zukünftig in die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* neu aufnehmen.)

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

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.

Für die Klasse der TCM-Granulate der Firma *PhytoComm* wurde mit dem Update 2016-01 eine neue Möglichkeit der Bewertung geschaffen. Da die Risiken deutlich unter denen von chemischen Wirkstoffen liegen, kann der Apotheker die *Spezifität* nach eigener Risikoabschätzung festlegen. Die Datenbank wird dafür ohne Berücksichtigung der Sicherheitsabstände erstellt und es ist vorab kein Kriterium für die *Spezifität* festgelegt. Stattdessen wird in der Validierung für jede Substanz die *Spezifität* für die Prüfung auf Identität mit dieser konkreten Substanz berechnet und mit dem Messergebnis angegeben. Der Apotheker beurteilt dann selbst, ob diese Sicherheit dem Risiko der Substanz angemessen ist.

Es erfolgt zusätzlich die Angabe einer statistischen Prognose für die *Spezifität*, welche eine untere Schranke des während der Validierung bestimmten Wertes darstellt. Sie ergibt sich durch die Abschätzung der maximal zu erwartenden Anzahl *falsch-positiver* Ergebnisse in einer nächsten, ebenso gelegenen Stichprobe gleicher Größe und wird anhand der *Rule of Three* bestimmt [10, 11]. Besondere Bedeutung kommt diesem Wert zu, wenn für eine Substanz während der Validierung eine *Spezifität* von 100 % erreicht wird. In diesem Fall erlaubt die untere Schranke der *Spezifität* Rückschlüsse auf die Größenordnung der vorliegenden Sicherheit, für welche bei einer unendlichen Anzahl von Validierspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

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

Das positive Ergebnisses der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats dieses Lieferanten übereinstimmt, dabei sind alle Chargen der Lieferanten bekannt.

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

es sich handelt, kann nicht eindeutig gesagt werden. Alle anderen Substanzen werden analog zu [2](#) und [3](#) ausgeschlossen.

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mit n_i Anzahl der Spektren dieser Substanz/Substanzgruppe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

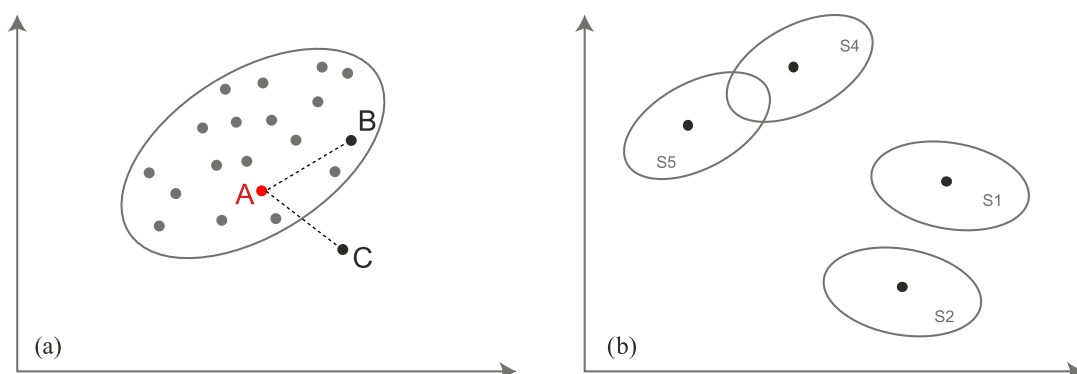


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C . Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S_4 und S_5 ist kleiner als zwischen S_1 und S_2 . Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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.

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

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

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.

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *HCK* wurden insgesamt 29 345 Spektren von 864 verschiedenen Chargen von insgesamt 74 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	69	437	21 332

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 21 332 Spektren von 437 Chargen von 69 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	70	255	6931

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 6931 Spektren von 255 Chargen von 70 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	59	374	1082

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 1082 Spektren von 374 Chargen von 59 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	21 332	0	1 237 256
Typ B	0	5476	667	401 998
Typ C	0	933	149	62 756

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 10 %)	100,000 00 % (> 99,946 96 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,996 11 %)	85,063 11 % (> 84,938 84 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,977 60 %)	82,909 51 % (> 82,339 85 %)

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

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

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **a-Liponsäure (H1000)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80022-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

a-Liponsäure (H1000)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1000)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	a-Liponsäure (H1...	0954001	80022	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	0954001	80178	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	0993101	80185	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	054301	80321	58	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	a-Liponsäure (H1...	066601	80369	45	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	14001420	80482	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	14001726	80491	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1000)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 029 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1000)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	054301	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	066601	5
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000551	40
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001420	20
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001726	20

- 6845 Spektren aus insgesamt 220 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1000)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	25701	10
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	2
unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	993101	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	1312993101	2
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	1313025701	2
unisan	a-Liponsäure (H1000)	H100031	1

- 1063 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *a-Liponsäure (H1000)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	303	0	21 029
Typ B	0	81	5	6845
Typ C	0	19	0	1063

Die Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,0198 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7684 %)	94,1860 % (> 90,6977 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6680 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80022	55, 40
80178	45, 28
80185	43, 38
80321	45, 19
80369	51, 58
80482	86, 12
80491	66, 65

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aminomix NAC (H1002)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80003-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aminomix NAC (H1002)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1002)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Aminomix NAC (H1...	946501	80003	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	0971701	80024	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	0971701	80186	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	019101	80199	20	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Aminomix NAC (H1...	936401	80220	20	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	041401	80312	30	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	041402	80314	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000258	80407	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000259	80408	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000258	80444	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000259	80447	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	041401	80457	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000295	80537	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000295(B1)	80538	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000295(F2)	80539	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000298(F2)	80540	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000298	80541	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000297	80542	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000297(B1)	80543	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000297(F2)	80544	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000320	80545	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000321	80546	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000321(B1)	80547	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000319	80548	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000319(F2)	80549	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 950 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 20 382 Spektren aus insgesamt 415 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 270 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	936401	10
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295(B1)	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295(F2)	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000298(F2)	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000298	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297(B1)	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297(F2)	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000320	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000321	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000321 (B1)	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000319	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000319 (F2)	20

- 6661 Spektren aus insgesamt 211 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41401	3
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000258	1
Unisan/Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	7
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19101	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	3
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	971701	1

- 1066 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aminomix NAC (H1002)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	950	0	20 382
Typ B	0	270	0	6661
Typ C	0	12	4	1066

Die Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9462 %)	100,0000 % (> 99,3684 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7672 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6703 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80003	36,74
80024	30,72
80186	30,04
80199	33,30
80220	42,31
80312	32,96
80314	41,38
80407	33,76
80408	38,51
80444	46,25
80447	43,89
80457	30,61
80537	41,63
80538	30,44
80539	49,49
80540	32,30
80541	45,70
80542	40,00
80543	48,27
80544	30,89
80545	43,63
80546	40,64
80547	45,94
80548	52,88
80549	36,40

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Antioxidantien NAT Komplex (H1004)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80025-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Antioxidantien NAT Komplex (H1004)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1004)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antioxidantien N...	2401	80025	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	967901	80179	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	011001	80182	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	0980001	80188	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antioxidantien N...	0991301	80232	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	019901	80236	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	030901	80258	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	030903	80259	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	030902	80260	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	030904	80261	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	019901	80282	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	051901	80311	50	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052001	80313	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052201	80315	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052101	80317	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	051902	80318	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	067301	80404	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	067201	80405	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000044	80419	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000043	80424	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000042	80428	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000965	80469	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000961	80470	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000962	80471	39	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000964	80473	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000966	80474	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001849	80504	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001850	80505	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001851	80506	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001846	80507	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001848	80508	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14001847	80509	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000875	80606	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000875(B1)	80607	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000880	80609	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000880(B1)	80610	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000877	80612	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000877(B1)	80613	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000878	80615	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000878(B1)	80616	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000874	80618	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000874(B1)	80619	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000879	80621	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000879(B1)	80622	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000876	80624	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000876(B1)	80625	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1849 Spektren von 46 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 19 483 Spektren aus insgesamt 391 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

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

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

- 900 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (... zu erfassen		40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14000963	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001849	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001850	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001851	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001846	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001848	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	14001847	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000875	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000875 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000875 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000880	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000880 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000880 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000877	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000877 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000877 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000878	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000878 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000878 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000874	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000874 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000874 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000879	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000879 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000879 (F2)	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000876	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000876 (B1)	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...	15000876 (F2)	60

- 6031 Spektren aus insgesamt 197 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 54 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67201	5
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	4
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	11001	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67501	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30901	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51901	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30903	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30904	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51902	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52001	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	5
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52201	4
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67301	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67601	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	68201	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030901	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030902	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030904	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1037030904	1

- 1028 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 351 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1849	0	19483
Typ B	0	900	0	6031
Typ C	0	51	3	1028

Die Substanz/Substanzgruppe *Antioxidantien NAT Komplex (H1004)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9461 %)	100,0000 % (> 99,6755 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7668 %)	100,0000 % (> 99,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6599 %)	94,4444 % (> 88,8889 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80025	21, 14
80179	20, 59
80182	16, 36
80188	14, 98
80232	14, 24
80236	12, 82
80258	18, 62
80259	18, 53
80260	21, 37
80261	20, 00
80282	19, 12
80311	14, 65
80313	16, 30
80315	16, 08
80317	16, 47
80318	15, 14
80404	17, 67
80405	18, 05
80419	20, 93
80424	21, 80
80428	24, 58
80469	19, 00
80470	19, 36
80471	19, 83
80473	18, 39
80474	18, 74
80504	26, 90
80505	25, 39
80506	25, 60
80507	26, 24
80508	24, 51
80509	24, 67
80606	20, 66
80607	21, 34
80609	19, 48
80610	17, 78
80612	19, 45
80613	20, 98
80615	19, 95
80616	18, 78
80618	20, 31

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80619	19, 58
80621	19, 50
80622	22, 46
80624	25, 34
80625	23, 83

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bioflavonoide Komplex (H1006)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80027-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bioflavonoide Komplex (H1006); Bioflavonoide

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex (H1006)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1006)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Bioflavonoide Ko...	0683901	80027	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	0683901	80124	50	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	694301	80184	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	019001	80252	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Bioflavonoide Ko...	042501	80275	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	028501	80279	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	068101	80342	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Ko...	14001675	80492	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1006)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 002 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1006)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	zu erfassen	40
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	948802	40
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675	20

- 6831 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex (H1006)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	68101	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	42501	3
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	19001	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	56001	3
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284019001	2
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284042501	3
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284648802	1

- 1067 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 365 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex (H1006)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bioflavonoide Komplex (H1006)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	21 002
Typ B	0	92	8	6831
Typ C	0	8	7	1067

Die Substanz/Substanzgruppe *Bioflavonoide Komplex (H1006)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7682 %)	92,0000 % (> 89,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6713 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80027	26, 41
80124	22, 83
80184	24, 03
80252	18, 20
80275	23, 10
80279	18, 52
80342	15, 97
80492	19, 23

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Calcium (H1008)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80005-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Calcium (H1008)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1008)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Calcium (H1008)	956001	80005	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	0956001	80029	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	008901	80189	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	0956001	80190	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Calcium (H1008)	055201	80322	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055001	80323	50	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055301	80324	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055401	80325	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055501	80326	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055101	80327	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055601	80329	50	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000110	80406	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000107	80412	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000111	80414	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000108	80415	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000109	80417	35	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000106	80422	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001933	80521	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001934	80522	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001935	80523	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001936	80524	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001937	80525	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001938	80526	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001939	80527	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1075 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 257 Spektren aus insgesamt 413 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 185 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Calcium (H1008)	zu erfassen	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000109	5
Hepart	Calcium (H1008)	14001933	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001934	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001935	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001936	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001937	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001938	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001939	20

- 6746 Spektren aus insgesamt 217 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 52 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Calcium (H1008)	8901	10
Unisan	Calcium (H1008)	55001	6
Unisan	Calcium (H1008)	55101	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55201	2
Unisan	Calcium (H1008)	55301	3
Hepart AG	Calcium (H1008)	55401	7
Hepart AG	Calcium (H1008)	55501	7
Unisan	Calcium (H1008)	55601	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Calcium (H1008)	1104008901	11
Unisan	Calcium (H1008)	956001	1
Unisan	Calcium (H1008)	1105008901	1

- 1030 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 361 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calcium (H1008)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1075	0	20 257
Typ B	0	184	1	6746
Typ C	0	33	19	1030

Die Substanz/Substanzgruppe *Calcium (H1008)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9462 %)	100,0000 % (> 99,4419 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7675 %)	99,4595 % (> 97,8378 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6601 %)	63,4615 % (> 57,6923 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80005	21,00
80029	17,41
80189	19,67
80190	18,23
80322	19,13
80323	16,73
80324	19,55
80325	18,49
80326	18,45
80327	19,29
80329	15,56
80406	28,67
80412	27,85
80414	29,45
80415	29,41
80417	30,70
80422	28,14
80521	17,89
80522	19,57
80523	12,16
80524	18,94
80525	22,78
80526	26,59
80527	18,79

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Catechin-Extrakt (H1010)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80031-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Catechin-Extrakt (H1010)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1010)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Catechin-Extrakt...	0681501	80031	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	638201	80139	50	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	0681501	80140	50	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	018601	80240	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Catechin-Extrakt...	062901	80338	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	062701	80339	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	062801	80340	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	15000206	80555	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 992 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Catechin-Extrakt (H1010)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1010)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	5
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	2
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	25702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571681501	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	208020	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	1574018601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	1

- 1066 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 364 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Catechin-Extrakt (H1010)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	20 992
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	14	2	1066

Die Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6703 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80031	31, 43
80139	24, 61
80140	33, 51
80240	47, 13
80338	23, 19
80339	40, 36
80340	23, 67
80555	21, 49

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chaga (H1011)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80032-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chaga (H1011)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1011)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Chaga (H1011)	0675601	80032	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	046701	80310	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	14000951	80466	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	14001688	80493	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 172 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1011)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Chaga (H1011)	975601	40
Hepart	Chaga (H1011)	14001688	20

- 6871 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1011)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Chaga (H1011)	46701	1
Unisan	Chaga (H1011)	64001	1
Unisan	Chaga (H1011)	151467601	1

- 1079 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chaga (H1011)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 172
Typ B	0	60	0	6871
Typ C	0	3	0	1079

Die Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9471 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7692 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7340 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80032	43, 70
80310	38, 72
80466	41, 89
80493	51, 59

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coenzym Q10 (H1013)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80015-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Coenzym Q10 (H1013)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1013)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	943001	80015	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	0992501	80065	30	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	0992501	80133	50	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	966601	80167	50	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	926101	80209	20	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	015601	80241	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	130521-300	80354	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	14001546	80484	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	14001546	80587	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 982 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	zu erfassen	40
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	926101	10
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	20
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	20

- 6841 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 33 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	8
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	15601	14
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	7
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	119405601	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	H101311	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	992501	1

- 1049 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coenzym Q10 (H1013)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	350	0	20 982
Typ B	0	59	31	6841
Typ C	0	19	14	1049

Die Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7684 %)	65,5556 % (> 62,2222 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6627 %)	57,5758 % (> 48,4848 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80015	55, 87
80065	61, 16
80133	66, 40
80167	61, 41
80209	61, 84
80241	54, 81
80354	22, 80
80484	23, 54
80587	41, 51

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Curcumin und Piperin (H1014)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80034-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Curcumin und Piperin (H1014)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1014)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Curcumin und Pip...	0002201	80034	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	002201	80166	50	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	929601	80225	20	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	013901	80234	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	14001017	80475	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1014)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 142 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1014)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	929601	10

- 6921 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Curcumin und Piperin (H1014)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	4
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	5
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	1534002201	2
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	1534013901	1

- 1070 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 369 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Curcumin und Piperin (H1014)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	21 142
Typ B	0	10	0	6921
Typ C	0	11	1	1070

Die Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9470 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7820 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,6752 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80034	109,61
80166	112,68
80225	121,31
80234	115,36
80475	94,55

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eisen (H1015)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80162-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eisen (H1015)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1015)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Eisen (H1015)	0928101	80162	50	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	998701	80183	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	603206	80213	20	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80510	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80511	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80568	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80569	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 062 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 210 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Eisen (H1015)	603206	40
Hepart	Eisen (H1015)	998701	40
Hepart	Eisen (H1015)	603206	10
Hepart	Eisen (H1015)	040901	40
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	20
Hepart	Eisen (H1015)	040901	20
Hepart	Eisen (H1015)	040901	20
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	20

- 6721 Spektren aus insgesamt 221 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 31 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Eisen (H1015)	40901	13
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114040901	4
Unisan	Eisen (H1015)	1114603206	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114998701	7
Unisan	Eisen (H1015)	998701	6

- 1051 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eisen (H1015)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	21 062
Typ B	0	210	0	6721
Typ C	0	29	2	1051

Die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7674 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6632 %)	93,5484 % (> 83,8710 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80162	26,54
80183	23,00
80213	24,77
80510	21,01
80511	21,73
80568	21,06
80569	22,56

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Garcinia Cambogia (H1017)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80037-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Garcinia Cambogia (H1017)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia (H1017)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1017)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Garcinia Cambogi...	956701	80037	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	956701	80101	90	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	7401	80160	90	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	056601	80346	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	056601	80477	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	14001687	80490	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1017)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 992 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1017)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	14001687	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1017)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	7401	2
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	56601	1
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	3

- 1076 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia (H1017)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Garcinia Cambogia (H1017)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	20 992
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	6	0	1076

Die Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia (H1017)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6948 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80037	29, 75
80101	29, 77
80160	21, 65
80346	20, 28
80477	24, 53
80490	27, 51

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ginkgo (H1024)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80391-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ginkgo (H1024)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1024)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ginkgo (H1024)	067901	80391	80	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	067901	80476	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 212 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1024)*.
- 6931 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 70 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1024)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ginkgo (H1024)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	21 212
Typ B	0	0	0	6931
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9475 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7667 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80391	29, 94
80476	22, 67

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ginseng (H1018)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80038-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ginseng (H1018)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ginseng (H1018)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1018)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ginseng (H1018)	701602	80038	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	701602	80099	50	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	0662503	80164	50	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	630706	80191	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ginseng (H1018)	018502	80308	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	018502	80455	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	067801	80456	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	038802	80478	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	14002047	80534	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginseng (H1018)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 952 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Ginseng (H1018)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Ginseng (H1018)	038802	30
Hepart	Ginseng (H1018)	14002047	20

- 6881 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ginseng (H1018)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	4

- 1078 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 372 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ginseng (H1018)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ginseng (H1018)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	20 952
Typ B	0	50	0	6881
Typ C	0	4	0	1078

Die Substanz/Substanzgruppe *Ginseng (H1018)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7663 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7144 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80038	29, 92
80099	36, 91
80164	25, 23
80191	33, 92
80308	34, 59
80455	25, 01
80456	22, 40
80478	11, 96
80534	10, 22

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucosaminsulfat (H1019)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80094-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucosaminsulfat (H1019)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1019)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glucosaminsulfat...	0978401	80094	50	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	954901	80131	50	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	034001	80254	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	025002	80262	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glucosaminsulfat...	038001	80319	60	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	038001	80362	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	075401	80402	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	034001	80454	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 972 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Glucosaminsulfat (H1019)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	zu erfassen	40

- 6891 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 11 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	6
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1822038001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1822025002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1823038001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1823954901	2

- 1071 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucosaminsulfat (H1019)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	20 972
Typ B	0	0	40	6 891
Typ C	0	3	8	1 071

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6770 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80094	54, 53
80131	52, 69

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80254	54, 98
80262	49, 85
80319	46, 41
80362	48, 55
80402	36, 63
80454	54, 32

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glutathion (H1020)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80040-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glutathion (H1020)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1020)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glutathion (H1020)	0955501	80040	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	0955501	80125	50	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	019703	80204	20	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	918901	80217	20	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glutathion (H1020)	040201	80288	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	074901	80430	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	80583	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 082 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Glutathion (H1020)	019703	10
Hepart	Glutathion (H1020)	918901	10
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 222 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Glutathion (H1020)	25703	3
Unisan	Glutathion (H1020)	40201	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251019703	3
Unisan	Glutathion (H1020)	1254025703	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251025703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254040201	1

- 1069 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutathion (H1020)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	250	0	21 082
Typ B	0	40	0	6 891
Typ C	0	13	0	1 069

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion (H1020)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6737 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80040	16, 71
80125	16, 91
80204	15, 38
80217	17, 19
80288	11, 32
80430	15, 68
80583	13, 65

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin (H1021)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80168-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Glycin (H1021)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1021)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glycin (H1021)	965401	80168	50	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	993401	80197	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	028101	80253	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	061801	80348	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glycin (H1021)	075501	80436	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	14001730	80494	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	14001731	80495	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 042 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 121 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Glycin (H1021)	zu erfassen	40
Hepart	Glycin (H1021)	965401	1
Hepart	Glycin (H1021)	071501	40
Hepart	Glycin (H1021)	14001730	20
Hepart	Glycin (H1021)	14001731	20

- 6810 Spektren aus insgesamt 222 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 10 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Glycin (H1021)	28101	8
Hepart AG	Glycin (H1021)	75501	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	1803028101	1

- 1072 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin (H1021)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	290	0	21 042
Typ B	0	81	40	6810
Typ C	0	9	1	1072

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7679 %)	66,9421 % (> 64,4628 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6791 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80168	90, 91
80197	82, 29

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80253	87, 66
80348	87, 53
80436	90, 29
80494	80, 26
80495	84, 62

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **HCK Gruppe**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80008-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	Vitamin B12 (H11...	944101	80008	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	639701	80023	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Biotin (H1007)	983601	80028	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	977201	80033	50	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	977701	80036	40	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	999101	80046	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	0933301	80066	30	beim Lieferant
Hepart	Selenhefe (H1068)	009001	80067	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	0966201	80075	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	0959601	80078	30	beim Lieferant
Hepart	Selenhefe (H1068)	009001	80096	50	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	010201	80105	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	0959601	80108	50	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	927601	80132	50	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	999101	80144	50	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	977701	80146	40	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	004501	80159	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	944101	80173	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	0966201	80174	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	639701	80176	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	706310	80177	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	983601	80187	40	beim Lieferant
Hepart	Selenhefe (H1068)	997601	80194	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	008101	80201	20	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	601901	80211	20	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	940201	80215	20	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	927601	80239	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	029603	80247	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	728201	80266	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	010201	80268	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	010201	80297	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	026401	80307	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	008101	80309	40	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	052301	80331	60	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	053501	80335	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	025017	80353	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	065601	80361	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	065501	80364	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	029601	80365	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	065701	80366	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	80374	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	069001	80377	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	029601	80385	50	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	14000639	80442	40	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	052301	80443	40	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	14000638	80449	40	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	14000639	80451	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	80488	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	15000157	80530	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	15000158	80531	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	15000159	80535	40	beim Lieferant
Hepart	Folsäure (H1016)	15000125	80553	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	15000490	80580	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	15000735	80586	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	15000993	80603	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	15000993(B1)	80604	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 28 867 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2250 Spektren von 56 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 19 082 Spektren aus insgesamt 396 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 465 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Selen (H1067)	933301	40
Hepart	Chrom (H1012)	977201	5
Hepart	Selen (H1067)	010201	45
Hepart	Chrom (H1012)	977201	40
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	008101	5
Hepart	Selen (H1067)	601901	10
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	940201	10
Hepart	Folsäure (H1016)	056901	40
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	10
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn Komplex (H1...	069001	10
Hepart	Biotin (H1007)	029601	10
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	20
Hepart	Selen (H1067)	15000157	20
Hepart	Selen (H1067)	15000158	20
Hepart	Selen (H1067)	15000159	20
Hepart	Folsäure (H1016)	15000125	20
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	15000490	20
Hepart	Biotin (H1007)	15000735	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993(B1)	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993(F2)	60

- 6466 Spektren aus insgesamt 206 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 215 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 50 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK Gruppe*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Acacia Gum (H1001)	1211622002	2
Unisan	Acacia Gum (H1001)	1211706310	1
Hepart AG	Acacia Gum (H1001)	1211728201	4
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Acacia Gum (H1001)	728201	2
Unisan	Acacia Gum (H1001)	706310	1
Unisan	Biotin (H1007)	29601	4
Unisan	Biotin (H1007)	29603	9
Unisan	Biotin (H1007)	1591983601	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Biotin (H1007)	1592029603	4
Unisan	Biotin (H1007)	H100721	1
Unisan	Biotin (H1007)	983601	1
Unisan	Biotin (H1007)	1592983601	1
Unisan	Chrom (H1012)	1581977201	2
Unisan	Chrom (H1012)	1582977201	7
Unisan	Chrom (H1012)	977201	11
Unisan	Folsäure (H1016)	30201	10
Hepart AG	Folsäure (H1016)	52301	12
Unisan	Folsäure (H1016)	1611030201	2
Unisan	Folsäure (H1016)	14000638	1
Hepart AG	Folsäure (H1016)	1613030201	8
Bombastus	Folsäure (H1016)	1613052301	1
Unisan	Folsäure (H1016)	1613977701	2
Unisan	Folsäure (H1016)	977701	2
Unisan	Folsäure (H1016)	H101621	1
Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	3
Unisan	Lycopen (H1058)	53501	4
Unisan	Lycopen (H1058)	1195004501	1
Unisan	Lycopen (H1058)	4501	4
Unisan	Lycopen (H1058)	H105811	1
Unisan	Selen (H1067)	10201	30
Unisan	Selen (H1067)	65701	4
Unisan	Selen (H1067)	65601	1
Unisan	Selen (H1067)	1144010201	7
Unisan	Selenhefe (H1068)	9001	1
Unisan	Selen (H1067)	1144933301	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	25709	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	1151009001	3
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	25017	9
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	26401	2
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	4
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1061025017	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	4
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	3441377	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	8101	12
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Vitamin D3 (H1105)	63701	9
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	64801	10
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	6
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335959601	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008108	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3 (H1105)	1336008101	2

- 867 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 323 Chargen von 50 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	2250	0	19 082
Typ B	0	465	0	5838
Typ C	0	200	15	867

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9461 %)	100,0000 % (> 99,7333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7635 %)	100,0000 % (> 98,7097 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6567 %)	93,0233 % (> 91,6279 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80008	24, 23
80023	16, 73
80028	21, 81
80033	28, 17
80036	23, 57
80046	15, 22
80066	27, 71
80067	17, 33
80075	26, 75
80078	20, 67

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80096	24, 86
80105	24, 91
80108	26, 60
80132	21, 54
80144	24, 64
80146	29, 49
80159	27, 96
80173	23, 88
80174	25, 18
80176	19, 77
80177	24, 61
80187	29, 34
80194	22, 75
80201	24, 37
80211	29, 79
80215	23, 26
80239	20, 09
80247	29, 44
80266	13, 76
80268	24, 75
80297	24, 56
80307	25, 36
80309	21, 98
80331	26, 65
80335	25, 21
80353	25, 34
80361	25, 79
80364	25, 66
80365	24, 97
80366	25, 87
80374	25, 33
80377	21, 08
80385	28, 58
80442	20, 40
80443	24, 68
80449	22, 34
80451	23, 83
80488	22, 39
80530	30, 28
80531	30, 42
80535	32, 27
80553	28, 34
80580	27, 39
80586	22, 96
80603	25, 94
80604	26, 24

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Inositol Hexanicotinat (H1022)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80087-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Inositol Hexanicotinat (H1022)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1022)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Inositol Hexanic...	652206	80087	40	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	0979201	80106	50	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	046001	80320	50	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	14000920	80465	40	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	15000013	80554	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 112 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	zu erfassen	40
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	20

- 6871 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	46001	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1810046001	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1810979201	1
Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811979201	2
Fagron	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811046001	1

- 1076 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Inositol Hexanicotinat (H1022)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	21 112
Typ B	0	20	40	6871
Typ C	0	6	0	1076

Die Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9468 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7692 %)	33,3333 % (> 28,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6948 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80087	30, 61
80106	48, 99
80320	48, 80
80465	54, 79
80554	53, 08

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Isoflavone (H1025)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80041-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Isoflavone (H1025)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone (H1025)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1025)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Isoflavone (H1025)	988301	80041	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	0955701	80163	50	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	988301	80165	50	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	591907	80208	20	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Isoflavone (H1025)	038801	80272	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	056701	80345	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	80556	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone (H1025)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 052 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Isoflavone (H1025)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Isoflavone (H1025)	591907	10
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	20

- 6901 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1025)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Isoflavone (H1025)	25704	1
Unisan/Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	2
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	56701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Isoflavone (H1025)	1310988301	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314025704	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314038801	1

- 1075 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone (H1025)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoflavone (H1025)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	21 052
Typ B	0	29	1	6901
Typ C	0	4	3	1075

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoflavone (H1025)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7718 %)	96,6667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6892 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80041	24, 14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80163	16, 14
80165	12, 89
80208	26, 19
80272	15, 93
80345	13, 97
80556	17, 28

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80043-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kalium (H1030)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1030)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kalium (H1030)	0944201	80043	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	0944201	80156	50	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	931901	80224	20	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	130328001	80347	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kalium (H1030)	039302	80372	50	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	069201	80376	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000597	80571	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000598	80573	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000598(B1)	80574	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000599	80576	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000600	80578	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 892 Spektren aus insgesamt 426 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 449 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Kalium (H1030)	931901	10
Hepart	Kalium (H1030)	028901	39
Hepart	Kalium (H1030)	028901	40
Hepart	Kalium (H1030)	039302	10
Hepart	Kalium (H1030)	069201	10
Hepart	Kalium (H1030)	15000597	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000597(B1)	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000598	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000598(B1)	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000598(F2)	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000599	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000599(F2)	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000600	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000600(B1)	60

- 6482 Spektren aus insgesamt 212 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar

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

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Kalium (H1030)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kalium (H1030)	288903	1
Unisan	Kalium (H1030)	28903	2
Unisan	Kalium (H1030)	39301	9
Unisan/Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	2
Unisan	Kalium (H1030)	69201	2
Unisan	Kalium (H1030)	944201	4
Unisan	Kalium (H1030)	1124028903	2
Unisan	Kalium (H1030)	1124944201	2
Unisan	Kalium (H1030)	130328001	1

- 1057 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 364 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kalium (H1030)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	20 892
Typ B	0	409	40	6482
Typ C	0	17	8	1057

Die Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9464 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7670 %)	91,0913 % (> 90,4232 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6650 %)	68,0000 % (> 56,0000 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80043	41,93
80156	37,88
80224	35,75
80347	31,91
80372	29,79
80376	29,91
80571	40,59
80573	40,46
80574	39,05
80576	41,69
80578	39,65

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80149-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kreatin (H1031)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1031)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kreatin (H1031)	0965201	80149	40	beim Lieferant
Hepart	Kreatin (H1031)	025003	80440	40	beim Lieferant
Hepart	Kreatin (H1031)	025004	80441	40	beim Lieferant
Hepart	Kreatin (H1031)	15000749	80627	40	beim Lieferant
Hepart	Kreatin (H1031)	15000750	80628	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 132 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Kreatin (H1031)	zu erfassen	40
Hepart	Kreatin (H1031)	15000749	20
Hepart	Kreatin (H1031)	15000750	20

- 6851 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Kreatin (H1031)	1830025003	1
Unisan	Kreatin (H1031)	1830025005	1
Hepart AG	Kreatin (H1031)	1831025005	1

- 1079 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kreatin (H1031)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	21 132
Typ B	0	40	40	6851
Typ C	0	3	0	1079

Die Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9469 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7686 %)	50,0000 % (> 46,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7340 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80149	51, 73
80440	48, 27
80441	56, 86
80627	45, 71
80628	52, 97

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kupfer (H1032)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80044-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kupfer (H1032)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kupfer (H1032)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1032)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kupfer (H1032)	933901	80044	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	933901	80154	50	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	007901	80200	20	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	007901	80277	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kupfer (H1032)	046401	80305	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	046401	80306	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	130415	80341	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	80536	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kupfer (H1032)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 022 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Kupfer (H1032)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1032)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kupfer (H1032)	7901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	46401	3
Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kupfer (H1032)	933901	2
Unisan	Kupfer (H1032)	1542933901	2
Hepart AG	Kupfer (H1032)	130415-K1	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544007901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544046401	1

- 1069 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 365 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kupfer (H1032)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kupfer (H1032)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	21 022
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	10	3	1069

Die Substanz/Substanzgruppe *Kupfer (H1032)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6737 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80044	31, 33
80154	29, 50
80200	28, 95
80277	30, 05
80305	15, 24
80306	19, 77
80341	21, 18
80536	34, 85

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-5-HTP (H1035)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80111-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-5-HTP (H1035)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-5-HTP (H1035)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1035)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-5-HTP (H1035)	968801	80111	50	beim Lieferant
Hepart	L-5-HTP (H1035)	0999801	80148	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1035). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 242 Spektren aus insgesamt 434 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1035).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-5-HTP (H1035)	zu erfassen	40

- 6891 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1035).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-5-HTP (H1035)	25006	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	26102	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	1836025006	1
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	1837025006	1
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	1837999801	2

- 1076 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden 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

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (*H1035*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-5-HTP (*H1035*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	90	0	21 242
Typ B	0	38	2	6891
Typ C	0	6	0	1076

Die Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (*H1035*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9480 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6948 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80111	12, 76
80148	21, 56

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Arginin (H1036)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80026-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Arginin (H1036)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1036)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Arginin (H1036)	0999001	80026	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	950601	80129	50	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	0999001	80157	50	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	928302	80212	20	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Arginin (H1036)	027802	80256	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	044301	80280	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	066501	80373	50	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	14000564	80448	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1036)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 002 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1036)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Arginin (H1036)	928302	10
Hepart	L-Arginin (H1036)	066501	10

- 6911 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1036)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Arginin (H1036)	27802	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	44301	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan Gmbh, 78465 Kons. ...	L-Arginin (H1036)	52401	3
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	66501	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	1320025705	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	1320550101	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	1320999001	1
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	1324027802	1
Fagron	L-Arginin (H1036)	1324044301	2
Unisan	L-Arginin (H1036)	1324950601	1

- 1068 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 363 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Arginin (H1036)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	21 002
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	10	4	1068

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6724 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80026	30, 47
80129	31, 33
80157	30, 83
80212	32, 75
80256	27, 68
80280	29, 54
80373	27, 51
80448	34, 19

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Carnitin (H1038)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80013-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitin (H1038); Carnitin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1038)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Carnitin (H1038)	938501	80013	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80081	30	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80155	50	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80169	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Carnitin (H1038)	938501	80193	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	026001	80243	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	026010	80344	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605300	80371	50	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605302	80483	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000052	80557	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000053	80558	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000054	80559	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000055	80560	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 530 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 802 Spektren aus insgesamt 426 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 243 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Carnitin (H1038)	zu erfassen	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	008501	90
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	3
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605300	10
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605302	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000052	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000053	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000054	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000055	20

- 6688 Spektren aus insgesamt 217 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 24 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (*H1038*).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184965901	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26001	3
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26020	3
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26010	6
Unisan	L-Carnitin (H1038)	965901	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	1184026001	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184026020	3
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130326002	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605300	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605301	2

- 1058 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 362 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (*H1038*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Carnitin (*H1038*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	530	0	20 802
Typ B	0	203	40	6688
Typ C	0	22	2	1058

Die Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (*H1038*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9464 %)	100,0000 % (> 98,8679 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7673 %)	83,5391 % (> 82,3045 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6654 %)	91,6667 % (> 79,1667 %)

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

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80013	36,28
80081	19,57
80155	42,62
80169	46,12
80193	39,07
80243	41,77
80344	34,25
80371	42,17
80483	41,20
80557	43,91
80558	46,70
80559	45,46
80560	47,92

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Carnosin (H1041)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80153-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnosin (H1041)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1041)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Carnosin (H1041)	979202	80153	50	beim Lieferant
Hepart	L-Carnosin (H1041)	074801	80393	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnosin (H1041)	045901	80452	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1041)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 202 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1041)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Carnosin (H1041)	zu erfassen	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1041)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnosin (H1041)	45901	3
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812045901	2
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812979202	3

- 1074 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Carnosin (H1041)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	21 202
Typ B	0	13	7	6911
Typ C	0	7	1	1074

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9474 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	65,0000 % (> 50,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6850 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80153	67, 41
80393	48, 16
80452	68, 55

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutamin (H1043)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80089-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutamin (H1043)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutamin (H1043)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1043)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Glutamin (H1043)	994001	80089	50	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	955001	80171	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	928301	80218	20	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	026901	80242	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Glutamin (H1043)	026904	80245	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	026903	80246	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	061501	80336	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000017	80551	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000018	80552	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutamin (H1043)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 982 Spektren aus insgesamt 427 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutamin (H1043)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Glutamin (H1043)	zu erfassen	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	928301	10
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000017	20
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000018	20

- 6841 Spektren aus insgesamt 222 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutamin (H1043)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	26901	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	L-Glutamin (H1043)	26904	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26903	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026901	8
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026903	1
Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	1815026901	1

- 1067 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Glutamin (H1043) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	350	0	20 982
Typ B	0	90	0	6841
Typ C	0	15	0	1067

Die Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7684 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6713 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80089	31, 91
80171	27, 69
80218	22, 76
80242	27, 10
80245	25, 63
80246	28, 31
80336	24, 43
80551	33, 50
80552	34, 45

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Isoleucin (H1045)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80134-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin (H1045)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1045)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Isoleucin (H10...	0968701	80134	50	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	942901	80222	20	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	027701	80249	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	066301	80368	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	14001772	80498	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1045)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 142 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1045)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	zu erfassen	40
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	942901	10
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	14001772	20

- 6861 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	66301	3
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	27701	2
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	1804027701	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Isoleucin (H1045)	1804968701	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	1805027701	3
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	1805968701	1

- 1070 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Isoleucin (H1045)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	21 142
Typ B	0	66	4	6861
Typ C	0	9	3	1070

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9470 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7688 %)	94,2857 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6752 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80134	38, 31
80222	33, 95
80249	35, 18
80368	29, 17
80498	36, 61

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin (H1046)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80150-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin (H1046)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1046)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Leucin (H1046)	965101	80150	50	beim Lieferant
Hepart	L-Leucin (H1046)	994101	80203	20	beim Lieferant
Hepart	L-Leucin (H1046)	965101	80333	60	beim Lieferant
Hepart	L-Leucin (H1046)	074301	80410	40	beim Lieferant
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	80570	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 122 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Leucin (H1046).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Leucin (H1046)	zu erfassen	40
Hepart	L-Leucin (H1046)	994101	10
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	20

- 6861 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Leucin (H1046)	25706	1
Unisan/Hepart AG	L-Leucin (H1046)	52601	4
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	1809994101	2
Unisan	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	994101	1

- 1073 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Leucin (H1046)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	21 122
Typ B	0	39	31	6861
Typ C	0	7	2	1073

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9469 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7688 %)	55,7143 % (> 51,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6817 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80150	14, 97
80203	14, 65
80333	16, 02
80410	20, 50
80570	19, 83

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80151-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Lysin (H1047)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1047)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Lysin (H1047)	017302	80151	50	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	955002	80152	50	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	941501	80221	20	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	028801	80295	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Lysin (H1047)	065401	80343	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	028801	80360	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	065401	80453	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	028801	80458	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	14000944	80468	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	80562	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 932 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Lysin (H1047)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Lysin (H1047)	zu erfassen	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	941501	10
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	20

- 6861 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 8 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	2
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	1800017302	4
Hepart AG, CH-8280 Kren...	L-Lysin (H1047)	1800955002	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	1801028801	1

- 1074 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 369 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Lysin (H1047)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	20 932
Typ B	0	30	40	6861
Typ C	0	8	0	1074

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7688 %)	42,8571 % (> 38,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6850 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80151	70,36

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80152	63, 42
80221	62, 79
80295	48, 84
80343	70, 46
80360	50, 27
80453	66, 23
80458	37, 86
80468	58, 00
80562	50, 98

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Ornithin (H1048)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80175-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Ornithin (H1048)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin (H1048)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1048)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Ornithin (H1048)	979301	80175	40	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	646703	80195	40	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	001202	80206	20	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15000004	80629	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 192 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Ornithin (H1048).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Ornithin (H1048)	zu erfassen	40
Hepart	L-Ornithin (H1048)	001202	10
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15000004	20

- 6861 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	27001	2
Unisan	L-Ornithin (H1048)	979301	2
Unisan	L-Ornithin (H1048)	1816979301	2
Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	1817025008	1

- 1075 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 369 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (*H1048*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Ornithin (*H1048*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	21 192
Typ B	0	58	12	6861
Typ C	0	4	3	1075

Die Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (*H1048*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9473 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7688 %)	82,8571 % (> 78,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6892 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80175	69, 81
80195	90, 88
80206	65, 43
80629	67, 72

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin (H1049)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80090-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin (H1049)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1049)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Phenylalanin (...)	964401	80090	50	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (...)	001201	80198	60	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (...)	019707	80202	20	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (...)	074401	80400	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1049). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 162 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1049).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	zu erfassen	30
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	964401	5
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	019707	10

- 6886 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin (H1049).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	25009	4
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	1828019707	1
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	1828025009	2

- 1075 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Phenylalanin (H1049)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	21 162
Typ B	0	44	1	6886
Typ C	0	7	0	1075

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9471 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7701 %)	97,7778 % (> 91,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6892 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80090	24,00
80198	22,84
80202	25,18
80400	44,83

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin (H1051)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80114-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin (H1051); Prolin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Prolin (H1051)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1051)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Prolin (H1051)	596805	80114	50	beim Lieferant
Hepart	L-Prolin (H1051)	0695301	80126	50	beim Lieferant
Hepart	L-Prolin (H1051)	707801	80147	40	beim Lieferant
Hepart	L-Prolin (H1051)	025707	80298	40	beim Lieferant
Hepart	L-Prolin (H1051)	066401	80370	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1051)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 102 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1051)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Prolin (H1051)	zu erfassen	30
Hepart	L-Prolin (H1051)	066401	10

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1051)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	25707	2
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	707801	2
Unisan	L-Prolin (H1051)	1834707801	1

- 1077 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Prolin (H1051) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Prolin (H1051) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	230	0	21 102
Typ B	0	40	0	6891
Typ C	0	3	2	1077

Die Substanz/Substanzgruppe L-Prolin (H1051) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9468 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7026 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80114	59, 89
80126	52, 23
80147	89, 50
80298	68, 69
80370	53, 18

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin (H1052)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80107-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin (H1052); Threonine

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1052)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Threonin (H1052)	638802	80107	50	beim Lieferant
Hepart	L-Threonin (H1052)	014901	80122	50	beim Lieferant
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	80496	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1052)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 192 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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-Threonin (H1052)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Threonin (H1052)	zu erfassen	30
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	20

- 6881 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	L-Threonin (H1052)	25708	6
Hepart AG	L-Threonin (H1052)	1832014901	2

- 1074 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 371 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* (H1052) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Threonin* (H1052) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	21 192
Typ B	0	20	30	6881
Typ C	0	7	1	1074

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Threonin* (H1052) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9473 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7697 %)	40,0000 % (> 34,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6850 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80107	50, 03
80122	52, 60
80496	47, 19

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Tryptophan (H1053)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80127-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan (H1053)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1053)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Tryptophan (H1...	0950001	80127	50	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	0978501	80135	50	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	027901	80251	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	074501	80401	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	15000441	80581	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	15000443	80582	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 072 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	zu erfassen	20
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000441	20
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000443	20

- 6871 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	8
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	25011	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27902	3
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	1824025011	2
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	1824027901	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	1824950001	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	950001	1

- 1063 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Tryptophan (H1053)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	21 072
Typ B	0	50	10	6 871
Typ C	0	15	4	1 063

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7692 %)	83,3333 % (> 78,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6680 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80127	57, 80
80135	61, 00
80251	49, 99
80401	26, 40
80581	30, 76
80582	34, 47

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tyrosin (H1054)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80121-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tyrosin (H1054)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1054)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	979102	80121	50	beim Lieferant
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	029502	80244	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	029502	80248	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	074601	80386	80	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1054). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 122 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1054).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	zu erfassen	20
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	074601	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1054).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29501	4
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29502	4
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	979102	2
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	74601	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	1826029501	2
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	1827029501	1

- 1068 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (*H1054*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Tyrosin (*H1054*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	21 122
Typ B	0	40	0	6891
Typ C	0	14	0	1068

Die Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (*H1054*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9469 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6724 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80121	59, 46
80244	60, 10
80248	59, 59
80386	60, 75

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesium (H1060)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80061-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magnesium (H1060)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1060)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Magnesium (H1060)	973501	80061	30	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	941701	80120	50	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	0973501	80130	50	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	043501	80283	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Magnesium (H1060)	043601	80351	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	069601	80378	50	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	070001	80423	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	069801	80427	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	069901	80429	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	069701	80437	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	80515	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001895	80516	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001889	80517	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001891	80518	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001894	80519	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 20 712 Spektren aus insgesamt 421 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 190 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Magnesium (H1060)	zu erfassen	40
Hepart	Magnesium (H1060)	zu erfassen	40
Hepart	Magnesium (H1060)	069601	10
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	20
Hepart	Magnesium (H1060)	14001895	20
Hepart	Magnesium (H1060)	14001889	20
Hepart	Magnesium (H1060)	14001891	20
Hepart	Magnesium (H1060)	14001894	20

- 6741 Spektren aus insgesamt 219 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 44 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Magnesium (H1060)	43501	3
Unisan	Magnesium (H1060)	43601	6
Unisan	Magnesium (H1060)	43602	6
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43701	4
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Magnesium (H1060)	43702	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69701	2
Unisan	Magnesium (H1060)	69601	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	69901	3
Unisan	Magnesium (H1060)	973501	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134043601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134973501	10
Unisan	Magnesium (H1060)	H106021	1

- 1038 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 361 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesium (H1060)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	620	0	20 712
Typ B	0	144	46	6741
Typ C	0	43	1	1038

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9463 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7675 %)	75,7895 % (> 74,2105 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6609 %)	97,7273 % (> 90,9091 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80061	43,03
80120	29,61
80130	39,91
80283	37,80
80351	34,92
80378	44,51
80423	40,77
80427	40,39
80429	43,89
80437	43,83
80515	45,05
80516	44,28
80517	42,87
80518	45,87
80519	44,86

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylsulfonylmethan MSM (H1062)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80102-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylsulfonylmethan MSM (H1062)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1062)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Methylsulfonylme...	979401	80102	50	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	0964001	80115	50	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	056201	80332	60	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	14000921	80467	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1062)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 132 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1062)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	zu erfassen	30

- 6901 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1062)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	25013	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	26101	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	56201	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1818025013	1
Unisan/Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1819025013	1
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1819026101	1

- 1076 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	21 132
Typ B	0	4	26	6901
Typ C	0	5	1	1076

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9469 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7718 %)	13,3333 % (> 3,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6948 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80102	182,45
80115	195,33
80332	187,60
80467	197,11

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Na-Chondroitinsulfat (H1065)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80093-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Na-Chondroitinsulfat (H1065)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1065)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Na-Chondroitinsu...	001801	80093	50	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu...	964101	80119	50	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu...	031801	80269	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu...	031801	80271	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Na-Chondroitinsu...	14001985	80532	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu...	14001991	80533	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu...	031801	80584	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 032 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	zu erfassen	30
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001991	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	031801	20

- 6841 Spektren aus insgesamt 222 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1065)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820001801	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820031801	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821001801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Fagron	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821031801	1

- 1064 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Na-Chondroitinsulfat (H1065)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	21 032
Typ B	0	78	12	6841
Typ C	0	18	0	1064

Die Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9466 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7684 %)	86,6667 % (> 83,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6687 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80093	31,02
80119	24,06
80269	35,36
80271	39,49
80532	30,83
80533	27,00
80584	37,95

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	OPC Grape Seed (H1066)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80064-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

OPC Grape Seed (H1066)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed (H1066)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1066)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	OPC Grape Seed (...)	0672201	80064	30	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	0672201	80118	50	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	016201	80128	50	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	643901	80196	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	OPC Grape Seed (...)	018401	80233	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	130208-77	80337	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	068301	80352	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	070401	80380	50	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	070401	80398	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1066)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 952 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1066)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	070401	10

- 6921 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed (H1066)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	70401	3
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	18401	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	68301	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	OPC Grape Seed (H1066)	130208	1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	1504018401	3

- 1070 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 368 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed (H1066)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *OPC Grape Seed (H1066)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	20 952
Typ B	0	10	0	6 921
Typ C	0	11	1	1 070

Die Substanz/Substanzgruppe *OPC Grape Seed (H1066)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7820 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,6752 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80064	13, 50

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80118	20, 04
80128	20, 37
80196	20, 42
80233	14, 47
80337	26, 79
80352	18, 92
80380	18, 02
80398	18, 28

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Basis (H1503)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80566-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Basis (H1503)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80566	40	beim Lieferant
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80636	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Basis (H1503)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	20
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Basis (H1503)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Basis (H1503)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6851
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80566	22, 01
80636	20, 27

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Coenzym Q10 (H1505)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80561-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Coenzym Q10 (H1505)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Coenzym Q10 ...	15000401	80561	40	beim Lieferant
Hepart	PET Coenzym Q10 ...	15000401	80635	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 436 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Coenzym Q10 (H1505)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	20
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 225 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Coenzym Q10 (H1505)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Coenzym Q10 (H1505)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die

folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6891
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80561	25, 14
80635	20, 79

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Gelenke (H1501)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80567-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Gelenke (H1501)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Gelenke (H15...	15000404	80567	40	beim Lieferant
Hepart	PET Gelenke (H15...	15000404	80630	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Gelenke (H1501)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	20
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Gelenke (H1501)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Gelenke (H1501)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6851
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80567	16, 56
80630	17, 62

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Haut und Haare (H1504)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80565-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Haut und Haare (H1504)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Haut und Haa...	15000403	80565	40	beim Lieferant
Hepart	PET Haut und Haa...	15000403	80633	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Haut und Haare (H1504)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	20
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Haut und Haare (H1504)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Haut und Haare (H1504)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet.

Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6851
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80565	33, 92
80633	36, 77

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Immunsystem (H1502)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80564-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Immunsystem (H1502)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Immunsystem ...	15000405	80564	40	beim Lieferant
Hepart	PET Immunsystem ...	15000405	80634	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Immunsystem (H1502)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	20
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Immunsystem (H1502)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Immunsystem (H1502)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die

folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6851
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsytem (H1502)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80564	28,09
80634	27,39

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Well-Aging (H1500)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80563-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

PET Well-Aging (H1500)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	PET Well-Aging (...)	15000401	80563	40	beim Lieferant
Hepart	PET Well-Aging (...)	15000406	80631	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *PET Well-Aging (H1500)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000401	20
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000406	20

- 6891 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *PET Well-Aging (H1500)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Well-Aging (H1500)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	40	0	6891
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80563	13, 45
80631	12, 76

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Rhodiola (H1064)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80390-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Rhodiola (H1064)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rhodiola (H1064)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1064)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Rhodiola (H1064)	070501	80390	40	beim Lieferant
Hepart	Rhodiola (H1064)	070501	80632	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rhodiola (H1064)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 252 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Rhodiola (H1064)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Rhodiola (H1064)	070501	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1064)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	70501	1

- 1081 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 372 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Rhodiola (H1064)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rhodiola (H1064)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 252
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	0	1	1081

Die Substanz/Substanzgruppe *Rhodiola (H1064)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9482 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8909 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80390	22,02
80632	11,20

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Silymarin (H1071)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80068-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Silymarin (H1071)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1071)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Silymarin (H1071)	950401	80068	30	beim Lieferant
Hepart	Silymarin (H1071)	950401	80138	50	beim Lieferant
Hepart	Silymarin (H1071)	915601	80210	20	beim Lieferant
Hepart	Silymarin (H1071)	029901	80265	40	beim Lieferant
Hepart	Silymarin (H1071)	067701	80375	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 142 Spektren aus insgesamt 432 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1071)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Silymarin (H1071)	915601	10
Hepart	Silymarin (H1071)	067701	10

- 6911 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 17 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Silymarin (H1071)	29901	6
Unisan	Silymarin (H1071)	46101	1
Unisan	Silymarin (H1071)	950401	2
Unisan	Silymarin (H1071)	46101/0	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	67701	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin (H1071)	1241046101	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin (H1071)	1241950401	3
Hepart AG	Silymarin (H1071)	1244029901	1
hepart ag	Silymarin (H1071)	1244950401	1

- 1065 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 364 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Silymarin (H1071)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	21 142
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	14	3	1065

Die Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9470 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6694 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80068	28, 29
80138	24, 53
80210	18, 86
80265	29, 05
80375	23, 89

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente JK (H1080)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80069-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente JK (H1080)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1080)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente J...	0956901	80069	30	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	0956901	80137	50	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	919701	80223	20	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	011701	80235	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente J...	072701	80387	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	072901	80388	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	072801	80389	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1080)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 072 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1080)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	zu erfassen	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	919701	10

- 6881 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Spurenelemente JK (H1080)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	11701	19
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	72701	2
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Spurenelemente JK (H1080)	1026956901	2
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026919701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1028956901	1

- 1052 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spurenelemente JK (H1080)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	21 072
Typ B	0	14	36	6881
Typ C	0	26	4	1052

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7697 %)	28,0000 % (> 22,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6634 %)	86,6667 % (> 76,6667 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80069	29, 61

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80137	27, 92
80223	24, 80
80235	23, 22
80387	26, 26
80388	26, 97
80389	28, 72

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente SE (H1082)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80070-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente SE (H1082)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1082)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente S...	0937201	80070	30	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	0937201	80092	50	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	012401	80141	50	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	929202	80172	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente S...	031301	80263	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	042301	80278	50	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	042301	80290	50	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000722	80459	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000720	80460	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000721	80461	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000722	80462	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000720	80463	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000721	80464	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000555	80588	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000555(B1)	80589	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000556	80591	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000556(B1)	80592	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000557	80594	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000557(B1)	80595	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000558	80597	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000558(B1)	80598	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000553	80600	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000553(B1)	80601	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 950 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 20 382 Spektren aus insgesamt 418 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 550 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	zu erfassen	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	042301	5
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	042301	5
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555(B1)	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555(F2)	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556(B1)	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556(F2)	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557(B1)	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557 (F2)	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558 (B1)	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558 (F2)	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553 (B1)	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553 (F2)	60

- 6381 Spektren aus insgesamt 209 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 21 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	120435-14	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	31301	6
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	42301	4
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024012401	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Spurenelemente SE (H1082)	937201	7
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024929202	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024042301	1

- 1061 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spurenelemente SE (H1082)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	950	0	20 382
Typ B	0	517	33	6381
Typ C	0	17	4	1061

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9462 %)	100,0000 % (> 99,3684 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7669 %)	94,0000 % (> 93,4545 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6668 %)	80,9524 % (> 66,6667 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80070	34, 94
80092	25, 50
80141	28, 57
80172	25, 68
80263	24, 12
80278	28, 02
80290	28, 33
80459	34, 16
80460	35, 89
80461	38, 38
80462	35, 13
80463	36, 93
80464	38, 68
80588	40, 76
80589	41, 83
80591	40, 75
80592	41, 34
80594	44, 24
80595	42, 48
80597	43, 84
80598	43, 95
80600	43, 53
80601	46, 26

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80071-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Taurin (H1084)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1084)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Taurin (H1084)	960201	80071	30	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	960201	80088	50	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	017301	80142	50	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	600402	80216	20	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	028001	80250	40	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	14001767	80497	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 102 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1084)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Taurin (H1084)	600402	10
Hepart	Taurin (H1084)	14001767	20

- 6901 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Taurin (H1084)	25710	4
Unisan	Taurin (H1084)	28001	5
Hepart AG	Taurin (H1084)	1294028001	2
Unisan	Taurin (H1084)	1294960201	2

- 1069 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 369 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin (H1084)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	230	0	21 102
Typ B	0	30	0	6901
Typ C	0	5	8	1069

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9468 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7718 %)	100,0000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6737 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80071	80, 24
80088	105, 16
80142	104, 03
80216	107, 89
80250	111, 23
80497	97, 37

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Valin (H1056)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80145-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Valin (H1056); L-Valin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1056)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Valin (H1056)	961101	80145	50	beim Lieferant
Hepart	Valin (H1056)	916201	80226	20	beim Lieferant
Hepart	Valin (H1056)	936701	80228	40	beim Lieferant
Hepart	Valin (H1056)	025012	80291	40	beim Lieferant
Hepart	Valin (H1056)	14001947	80520	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 21 142 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Valin (H1056)	zu erfassen	30
Hepart	Valin (H1056)	916201	10
Hepart	Valin (H1056)	14001947	20

- 6871 Spektren aus insgesamt 223 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Valin (H1056)	25012	2
Unisan	Valin (H1056)	1806025012	2
Hepart AG	Valin (H1056)	1807025012	1

- 1077 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin (H1056)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	21 142
Typ B	0	30	30	6871
Typ C	0	5	0	1077

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin (H1056)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9470 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7692 %)	50,0000 % (> 45,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7026 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80145	65, 35
80226	75, 28
80228	87, 67
80291	88, 04
80520	61, 53

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin B1 (H1101)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80072-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin B1 (H1101)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1 (H1101)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1101)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	977301	80072	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	977301	80116	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	030501	80255	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	053301	80316	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	80392	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	80479	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	14001112	80480	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	14001113	80481	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	80529	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1 (H1101)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 972 Spektren aus insgesamt 430 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Vitamin B1 (H1101)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1101)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	5
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	30202	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1621030202	2
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1622030202	2
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	977301	2
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	1622977301	1

- 1066 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1 (H1101)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin B1 (H1101)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	20 972
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	15	1	1066

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B1 (H1101)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9465 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6703 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80072	16, 49
80116	16, 67
80255	54, 21
80316	21, 58
80392	36, 33
80479	37, 98
80480	19, 62
80481	19, 03
80529	36, 14

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin B6 (H1103)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80074-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin B6 (H1103)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1103)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	960401	80074	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	960401	80110	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	938001	80192	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80550	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 172 Spektren aus insgesamt 433 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Vitamin B6 (H1103)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (H1103)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	20101	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	25711	9
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	1552020101	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1552025711	2
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1554020101	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	1554025711	1

- 1067 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin B6 (H1103)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 172
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	14	1	1067

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9471 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6713 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80074	44, 82
80110	49, 43
80192	42, 14
80550	61, 15

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin C (H1104)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80009-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin C (H1104)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1104)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin C (H1104)	946901	80009	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	946901	80112	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	960901	80123	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	013201	80161	50	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin C (H1104)	013202	80229	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	044501	80296	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	025020	80304	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	044502	80363	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074201	80394	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074001	80395	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	073901	80396	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074101	80397	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074201	80418	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	044602	80438	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001780	80499	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001788	80500	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001794	80501	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001797	80502	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1104)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 582 Spektren aus insgesamt 420 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1104)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin C (H1104)	960901	29
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001780	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001788	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001794	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001797	20

- 6822 Spektren aus insgesamt 220 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Typ B](#) aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 42 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin C (H1104)	44501	9
Unisan	Vitamin C (H1104)	25020	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	44502	8
Unisan	Vitamin C (H1104)	44601	3
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44602	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	73901	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin C (H1104)	1084025019	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	74001	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1084025020	4
Unisan	Vitamin C (H1104)	1085025020	7

- 1040 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 364 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin C (H1104)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	750	0	20 582
Typ B	0	80	29	6822
Typ C	0	41	1	1040

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9463 %)	100,0000 % (> 99,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7681 %)	73,3945 % (> 70,6422 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6612 %)	97,6190 % (> 90,4762 %)

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

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80009	35,43
80112	34,28
80123	35,11
80161	37,26
80229	37,93
80296	32,16
80304	43,36
80363	53,53
80394	29,30
80395	27,50
80396	28,02
80397	27,88
80418	31,91
80438	42,98
80499	29,85
80500	30,84
80501	31,01
80502	37,03

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin E NAT (H1107)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80010-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin E NAT (H1107)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1107)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin E NAT (H...	945901	80010	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	0961301	80077	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	0961301	80098	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	017901	80117	50	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin E NAT (H...	919301	80219	20	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	017701	80230	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	961301	80238	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	065001	80350	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071501	80381	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071501	80382	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071501	80383	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071501	80384	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071601	80421	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071701	80426	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001815	80512	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001821	80513	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001822	80514	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1107)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 622 Spektren aus insgesamt 423 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1107)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	919301	10
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	10
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	10
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	10
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	10
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001815	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001822	20

- 6821 Spektren aus insgesamt 221 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar

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

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

- 27 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	71501	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	17901	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	25021	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	25022	10
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	65001	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	65101	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094025021	3
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	1094025022	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1095961301	1

- 1055 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 363 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin E NAT (H1107)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	710	0	20 622
Typ B	0	110	0	6821
Typ C	0	20	7	1055

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9463 %)	100,0000 % (> 99,1549 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7680 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6643 %)	74,0741 % (> 62,9630 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80010	32,88
80077	35,74
80098	29,95
80117	40,36
80219	30,71
80230	33,13
80238	32,07
80350	24,75
80381	32,13
80382	34,30
80383	27,62
80384	30,13
80421	28,83
80426	29,40
80512	33,16
80513	33,41
80514	31,27

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80585-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	15000836	80585	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 21 292 Spektren aus insgesamt 435 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex ...	15000836	20

- 6911 Spektren aus insgesamt 224 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)*.
- 1082 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen von 59 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse

bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	21 292
Typ B	0	20	0	6911
Typ C	0	0	0	1082

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9504 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7743 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6556 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80585	23,06

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamine Komplex (H1100)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	18.03.2016
Berichtsnummer	80073-2016-03-18
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamine Komplex (H1100)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1100)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine Komplex...	009901	80073	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	009901	80091	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	0966901	80109	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	923902	80214	25	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine Komplex...	023401	80231	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	0966901	80237	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	025101	80293	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	049201	80349	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	077201	80411	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	077001	80431	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	077101	80432	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001590	80485	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001589	80486	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001591	80487	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 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 (H1100)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 20 787 Spektren aus insgesamt 424 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang 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 (H1100)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	zu erfassen	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	923902	10
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	025301	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001590	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001591	20

- 6781 Spektren aus insgesamt 220 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 54 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	77201	4
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	48301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25201	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25101	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	6
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49202	7
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	49301	19
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014009901	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025301	2
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	1015954801	1
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	10159548011	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014025401	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	4966901	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	904006	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	2

- 1028 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 356 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamine Komplex (H1100)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	545	0	20 787
Typ B	0	148	2	6781
Typ C	0	50	4	1028

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9464 %)	100,0000 % (> 98,8991 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7677 %)	98,6667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6599 %)	92,5926 % (> 87,0370 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80073	41,55
80091	38,85
80109	39,35
80214	35,52
80231	36,54
80237	40,82
80293	34,56
80349	41,96
80411	45,50
80431	43,03
80432	42,52
80485	48,10
80486	45,44
80487	43,80

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.0-2016-03-17

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zink (H1110)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 18.03.2016
Berichtsnummer 80011-2016-03-18
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zink (H1110)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-5416-7 *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, Grundwerk 2014* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004.01 *Arbeitsanweisung Datenbank-Validierung Apo-Ident*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (H1110)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Zink (H1110)	949701	80011	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	0949701	80079	30	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	0991001	80100	50	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	0949701	80143	50	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	14001753	80489	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	14001803	80503	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 29 345 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 21 082 Spektren aus insgesamt 431 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Zink (H1110)	zu erfassen	40
Hepart	Zink (H1110)	593403	30
Hepart	Zink (H1110)	041501	40
Hepart	Zink (H1110)	0991001	40
Hepart	Zink (H1110)	14001753	20
Hepart	Zink (H1110)	14001803	20

- 6741 Spektren aus insgesamt 220 Chargen von 69 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 41 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Zink (H1110)	410501	1
Hepart AG	Zink (H1110)	41501	11
Unisan	Zink (H1110)	44502	1
Unisan	Zink (H1110)	991001	18
Unisan	Zink (H1110)	99101	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Zink (H1110)	1164949701	1
Hepart AG	Zink (H1110)	1164991001	7

- 1041 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 367 Chargen von 58 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zink (H1110)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	250	0	21 082
Typ B	0	160	30	6741
Typ C	0	41	0	1041

Die Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9467 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,7675 %)	84,2105 % (> 82,6316 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6613 %)	100,0000 % (> 85,3659 %)

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

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

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

Abstand zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz

In der folgenden Tabelle ist der *Mahalanobis-Abstand* der Probe zur nächsten in der Datenbank enthaltenen Substanz angegeben. Die *Mahalanobis-Abstände* beziehen sich jeweils auf die zur Modellbildung herangezogenen Kalibrierspektren.

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80011	18, 19
80079	22, 06

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80100	24, 11
80143	22, 40
80489	22, 34
80503	20, 61

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 19 Chargen. Daran wurden 788 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Hepart	Guar-Granulat (H...	970001	30	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048401	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048402	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048501	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130513-GG2	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130506-GG1	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG3	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG5	48	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG4	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048001	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	701401	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	699304	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	703603	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	073701	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048502	40	beim Lieferant
Hepart	Salusdog Basis	034401	40	beim Lieferant
Hepart	Salusdog Gelenke	910003.0000	40	beim Lieferant
Hepart	Salusdog Haut + ...	035401	40	beim Lieferant
Hepart	Salusdog Immun M...	035301	40	beim Lieferant

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 [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

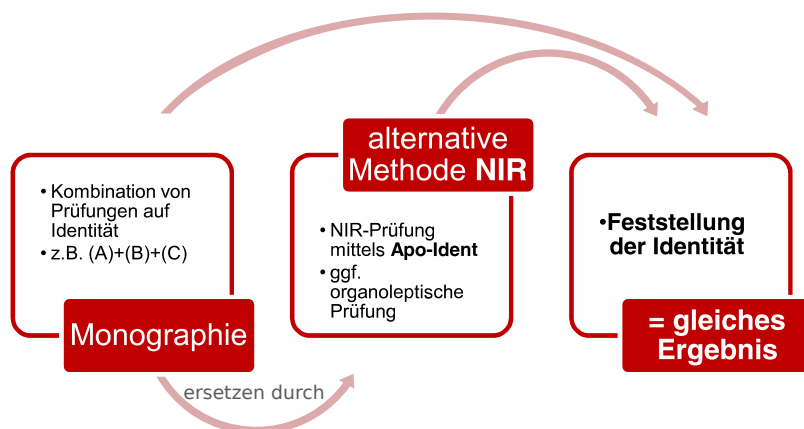


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2014 einschließlich 1. bis 4. Nachtrag*. 8. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6508-8)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- a-Liponsäure (H1000), [19](#)
Acacia Gum (H1001), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Aminomix NAC (H1002), [23](#)
Antioxidantien NAT Komplex (H1004), [27](#)

Bioflavonoide, *siehe* [Bioflavonoide Komplex \(H1006\)](#)
Bioflavonoide Komplex (H1006), [33](#)
Biotin (H1007), *siehe* [HCK Gruppe](#)

Calcium (H1008), [37](#)
Carnitin, *siehe* [L-Carnitin \(H1038\)](#)
Catechin-Extrakt (H1010), [41](#)
Chaga (H1011), [45](#)
Chrom (H1012), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Coenzym Q10 (H1013), [49](#)
Curcumin und Piperin (H1014), [53](#)

Eisen (H1015), [57](#)

Folsäure (H1016), *siehe* [HCK Gruppe](#)

Garcinia Cambogia (H1017), [61](#)
Ginkgo (H1024), [65](#)
Ginseng (H1018), [69](#)
Glucosaminsulfat (H1019), [73](#)
Glutathion (H1020), [77](#)
Glycin (H1021), [81](#)

HCK Gruppe, [85](#)

Inositol Hexanicotinat (H1022), [91](#)
Isoflavone (H1025), [95](#)

Kalium (H1030), [99](#)
Kreatin (H1031), [103](#)
Kupfer (H1032), [107](#)

L-5-HTP (H1035), [111](#)
L-Arginin (H1036), [115](#)
L-Carnitin (H1038), [119](#)
L-Carnosin (H1041), [123](#)
L-Glutamin (H1043), [127](#)
L-Isoleucin (H1045), [131](#)
L-Leucin (H1046), [135](#)
L-Lysin (H1047), [139](#)
L-Ornithin (H1048), [143](#)
L-Phenylalanin (H1049), [147](#)

L-Prolin (H1051), [151](#)
L-Threonin (H1052), [155](#)
L-Tryptophan (H1053), [159](#)
L-Tyrosin (H1054), [163](#)
L-Valin, *siehe* [Valin \(H1056\)](#)
Lycoplen (H1058), *siehe* [HCK Gruppe](#)

Magnesium (H1060), [167](#)
Melatonin (H1061), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [171](#)

Na-Chondroitinsulfat (H1065), [175](#)

OPC Grape Seed (H1066), [179](#)

PET Basis (H1503), [183](#)
PET Coenzym Q10 (H1505), [187](#)
PET Gelenke (H1501), [191](#)
PET Haut und Haare (H1504), [195](#)
PET Immunsystem (H1502), [199](#)
PET Well-Aging (H1500), [203](#)
Prolin, *siehe* [L-Prolin \(H1051\)](#)

Rhodiola (H1064), [207](#)

Selen (H1067), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Selenhefe (H1068), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Silymarin (H1071), [211](#)
Spurenelemente JK (H1080), [215](#)
Spurenelemente SE (H1082), [219](#)

Taurin (H1084), [223](#)
Threonine, *siehe* [L-Threonin \(H1052\)](#)

Valin (H1056), [227](#)
Vitamin B1 (H1101), [231](#)
Vitamin B12 (H1102), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamin B6 (H1103), [235](#)
Vitamin C (H1104), [239](#)
Vitamin D3 (H1105), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamin E NAT (H1107), [243](#)
Vitamin K2-Ca-Mn Komplex (H1109*), *siehe* [HCK Gruppe](#)
Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (H1109), [247](#)
Vitamine Komplex (H1100), [251](#)

Zink (H1110), [255](#)