

Validierungsdokumentation

HCK

HiperScan GmbH

5. Juli 2017

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
Amino V Komplex (H1400)	23
Aminomix NAC (H1002)	27
Antibiose forte Komplex (H1115)	31
Argentum (H1116)	35
Aroma Orange (H1405)	39
Catechin-Extrakt (H1010)	43
Chaga (H1011)	47
Coenzym Q10 (H1013)	51
Curcumin und Piperin (H1014)	55
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)	59
Enzyme Komplex (H1118)	65
Garcinia Cambogia (H1017)	69
Ginkgo (H1024)	73
Glucosaminsulfat (H1019)	77
Glycin (H1021)	81
HCK-Gruppe I	85
HCK-Gruppe II	93
Inositol Hexanicotinat (H1022)	105
Kalium (H1030)	109
Kohlextrakt (H1121)	113
Kreatin (H1031)	117
L-5-HTP (H1035)	121
L-Arginin (H1036)	125
L-Carnitin (H1038)	129
L-Carnosin (H1041)	133
L-Glutamin (H1043)	137
L-Isoleucin (H1045)	141
L-Leucin (H1046)	145
L-Lysin (H1047)	149
L-Ornithin (H1048)	153
L-Phenylalanin (H1049)	157
L-Prolin (H1051)	161
L-Threonin (H1052)	165
L-Tryptophan (H1053)	169
L-Tyrosin (H1054)	173
L-Valin (H1056)	177
Magen Komplex (H1120)	181
Magnesium (H1060)	185
Methylsulfonylmethan MSM (H1062)	191

Na-Chondroitinsulfat (H1065)	195
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	199
PET Basis (H1503)	203
PET Coenzym Q10 (H1505)	207
PET Gelenke (H1501)	211
PET Haut und Haare (H1504)	215
PET Immunsystem (H1502)	219
PET Well-Aging (H1500)	223
Silymarin (H1071)	227
Spurenelemente BAG (H1078)	231
Spurenelemente JK (H1080)	235
Spurenelemente SE (H1082)	239
Taurin (H1084)	243
Vitamin B6 (H1103)	247
Vitamin C (H1104)	251
Vitamin E NAT (H1107)	257
Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo Komplex) (H1109)	263
Vitamine Komplex (H1100)	267
Wacholder (H1112)	273
Zink (H1110)	277
Anhang	281
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	281
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	283
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	285
Anforderungen an die Validierung	287
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	288
Literatur	289
Index	291

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.
- *Leistungsfähigkeit des Geräts*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* ferner die Apparatur und die *Überprüfung der Leistungsfähigkeit*. 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 Leistungsfähigkeit* validiert. Dabei wird die Einheit aus Analysegeräte-Hardware und der Spektroskopiesoftware *QuickStep* beurteilt. Das Ergebnis wird in einem Prüfprotokoll dokumentiert, welches in der Apotheke verbleibt.
- *Die Validierung der Datenbank* wird für jede Substanzklasse separat dokumentiert. Der vorliegende Bericht dokumentiert die Validierung der Substanzklasse *HCK*.

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

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

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

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

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

Gültigkeitsbereich dieses Dokuments

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

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

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

Die Kernaussagen dieses Validierungsberichts sind:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
 - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugswellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren, Spektren von unabhängigen Proben und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (weiter unten als *Typ A, B* bzw. *C* bezeichnet) dem *IdentModul* zur Bewertung vorgelegt.
 - Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.
 - Dabei werden auch die verschiedenen Substanzklassen auf gegenseitige Ablehnung geprüft, wo dies sachlich gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt *Zusammenfassung*).
- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt.

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

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

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

Die *HiperScan GmbH* kooperiert mit einigen Lieferanten auf folgende Weise: Der Ausgangsstoff-Lieferant zieht in seinem Wareneingang eine ausreichend große Probe, sodass an einem Teil davon die NIR-Spektren aufgenommen werden können. Der Rest der Probe geht in die Analytik für die Marktfreigabe. Aus diesen Prüfungen auf Identität, Gehalt und Reinheit geht das Chargen-Zertifikat des Herstellers hervor, welches folglich auch die korrekte Identität der NIR-Referenzprobe belegt. Die NIR-Spektren sind somit zum Aufbau der Datenbank (*Typ A*) geeignet und können wahlweise auch zur Validierung (*Typ B*) herangezogen werden. Die Proben, auf die dies zutrifft, sind im Validierungsbericht durch eine Fußnote gekennzeichnet.

- 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 Prüfsertifikate 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 nach eigener Risikoabschätzung ein angemessenes Kriterium für die *Spezifität* 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 nach der *Rule of Three* [10, 11] ermittelt wird. Für diese Prognose nimmt man an, es hätte drei Falsch-Ergebnisse mehr gegeben, und man erhält eine untere Schranke für die *Spezifität*. 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 14 000 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 Ergebnis der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Probenspektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats dieses Lieferanten übereinstimmt, dabei sind alle verwendbaren 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 vorge-

gegebenen 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. Diese Wichtung stellt sicher, dass das Gesamtergebnis sich nicht schönen lässt, indem man besonders viele Spektren von leicht trennbaren Substanzen hinzufügt.

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*, wie in [Besonderheiten einzelner Substanzklassen](#) beschrieben.

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 $\mathbf{X}$.

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].

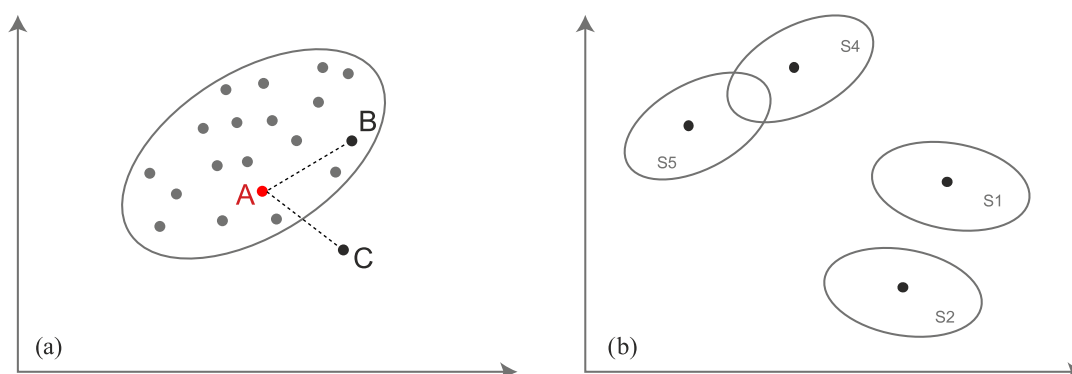


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von A zu B ist kleiner als von A zu C. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien S4 und S5 ist kleiner als zwischen S1 und S2. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Als Probe gilt die Substanz in einer Verkaufsverpackung. Mehrere Entnahmen von Substanz aus der gleichen Verkaufsverpackung in ein Messgläschen zur Aufnahme von Spektren werden der gleichen Probe zugerechnet. Dies ist auch der Fall wenn mehrere solcher Proben der gleichen Charge entstammen.

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

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.

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

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *HCK* wurden insgesamt 43 479 Spektren von 1260 verschiedenen Chargen von insgesamt 94 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	78	323	14 724

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 14 724 Spektren von 323 Chargen von 78 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	94	633	27 176

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 27 176 Spektren von 633 Chargen von 94 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	60	596	1579

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 1579 Spektren von 596 Chargen von 60 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	14 724	0	868 716
Typ B	0	20 073	5514	1 604 020
Typ C	0	1119	458	93 161

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 % (> 99,998 50 %)	100,000 00 % (> 99,909 73 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,998 18 %)	72,096 47 % (> 72,035 93 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,982 97 %)	55,826 02 % (> 55,513 12 %)

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 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **a-Liponsäure (H1000)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80022-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

a-Liponsäure (H1000); Liponsäure (a-) (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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	054301	80321	59	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	14001420	80482	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	14001726	80491	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	15001526 (B1.2)	80681	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1...	14000497	80682	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 219 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 505 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 541 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	954001	80022	40
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	954001	80178	40
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	993101	80185	40
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	54301	80321 [†]	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	66601	80369	60
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000551	80445	40
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001420	80482 [†]	20
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001726	80491 [†]	20
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526 (B1.1)	80680	60
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526 (B1.2)	80681 [†]	20
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000497	80682 [†]	20
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000497 (F1)	80683	60
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000497 (F2)	80684	60
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526 (MM)	80685	60

- 26 635 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	14000497	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
UNISAN	a-Liponsäure (H1000)	14001726	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	993101	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	25701	7
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Unisan GmbH, 78465 Kons. ...	a-Liponsäure (H1000)	25701	2
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	1312993101	2
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	1313025701	2
unisan	a-Liponsäure (H1000)	H100031	1

- 1554 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 581 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 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 *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	219	0	14 505
Typ B	0	526	15	26 635
Typ C	0	25	0	1554

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 % (> 99,9090 %)	100,0000 % (> 97,2603 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8896 %)	97,2274 % (> 96,6728 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9740 %)	100,0000 % (> 76,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80321	80321	0,00	53,74
80482	80482	0,00	75,70
80491	80491	0,00	55,12
80681	80681	0,00	55,99
80682	80682	0,00	55,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Amino V Komplex (H1400)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80745-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Amino V Komplex (H1400); Provisan Amino V Granulat (H1400)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Amino V Komplex ...	15001365 (MM)	80749	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	15001366 (B1)	80750	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	16001268	80820	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	16001229	80821	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	15001365	80862	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	17000382	80885	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 484 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001365(F2)	80745	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001365(B1)	80746	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366(MM)	80747	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366(F2)	80748	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001365(MM)	80749 [†]	20
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366(B1)	80750 [†]	20
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366	80884	40

- 26 856 Spektren aus insgesamt 598 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Amino V Komplex (H1400)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Amino V Komplex (H1400)* 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	240	0	14 484
Typ B	0	320	0	26 764
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Amino V Komplex (H1400)* 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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8908 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80749	80749	0,00	21,68
80750	80750	0,00	21,95
80820	80820	0,00	22,56
80821	80821	0,00	22,89
80862	80862	0,00	19,95
80885	80885	0,00	21,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aminomix NAC (H1002)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80003-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	041401	80312	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	041402	80314	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000258	80407	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000258	80444	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000259	80447	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1...	15000295 (B1)	80538	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...	15000319 (F2)	80549	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 304 Spektren aus insgesamt 313 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 830 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	946501	80003	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	971701	80024	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	971701	80186	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	19101	80199	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	936401	80220	30
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	14000259	80408	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	41401	80457	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295	80537	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295 (B1)	80538 [†]	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295 (F2)	80539	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000298 (F2)	80540	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000298	80541	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297	80542	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297 (B1)	80543	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297 (F2)	80544 [†]	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000320	80545 [†]	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000321	80546 [†]	20
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000321 (B1)	80547	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000319	80548	60
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000319 (F2)	80549 [†]	20

- 26 346 Spektren aus insgesamt 586 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
unisan	Aminomix NAC (H1002)		1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41401	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	140000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000258	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000295/0	3
unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000297	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000298/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000320	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	1
Unisan 02.04.2016	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	1
Euro OTC	Aminomix NAC (H1002)	16001017/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19101	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41401	3
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	16001017/0	1
Unisan/Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41402	5
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	971701	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	1

- 1547 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 576 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 *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

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

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	420	0	14 304
Typ B	0	751	79	26 346
Typ C	0	20	12	1547

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 % (> 99,9086 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	90,4819 % (> 90,1205 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9711 %)	62,5000 % (> 53,1250 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80312	80312	0,00	23,05
80314	80314	0,00	31,89
80407	80407	0,00	31,72
80444	80444	0,00	29,01
80447	80447	0,00	29,19
80538	80538	0,00	31,33
80544	80544	0,00	32,51
80545	80545	0,00	31,05
80546	80546	0,00	32,40
80549	80549	0,00	31,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Antibiose forte Komplex (H1115)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80675-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Antibiose forte Komplex (H1115)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antibiose forte ...	15001169	80675	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Antibiose forte Komplex (H11...	15001169	80675 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Antibiose forte Komplex (H1115)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Antibiose forte Komplex (H1115)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80675	80675	0,00	141,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argentum (H1116)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80674-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Argentum (H1116)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Argentum (H1116)	15001151	80674	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Argentum (H1116)	15001151	80674 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Argentum (H1116)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Argentum (H1116)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80674	80674	0,00	13,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aroma Orange (H1405)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80768-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Aroma Orange (H1405)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Aroma Orange (H1...	16000262	80768	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Aroma Orange (H1405)	16000262	80768 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Aroma Orange (H1405)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Aroma Orange (H1405)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Aroma Orange (H1405)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80768	80768	0,00	35,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Catechin-Extrakt (H1010)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	05.07.2017
Berichtsnummer	80031-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	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
Hepart	Catechin-Extrakt...	15000206/4	80849	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt...	17000409/0	80880	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 484 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	80031	40
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	638201	80139	50
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	80140	50
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	80240	40
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	80555 [†]	20
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	80872	40

- 26 936 Spektren aus insgesamt 601 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 20 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Unisan/Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62801	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	25702	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	2
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571681501	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	1574018601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	208020	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	1

- 1559 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 580 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 *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	240	0	14 484
Typ B	0	102	138	26 936
Typ C	0	3	17	1559

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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8898 %)	42,5000 % (> 41,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9773 %)	15,0000 % (≥ 0,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80338	80338	0,00	33,65
80339	80339	0,00	34,93
80340	80340	0,00	24,39
80555	80555	0,00	44,58
80849	80849	0,00	41,12
80880	80880	0,00	28,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chaga (H1011)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80032-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	14000951	80466	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	14001688	80493	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	16000976	80825	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Chaga (H1011)	675601	80032	40
Hepart	Chaga (H1011)	975601	80180	40
Hepart	Chaga (H1011)	46701	80310	40
Hepart	Chaga (H1011)	14001688	80493 [†]	20
Hepart	Chaga (H1011)	16000235	80763	60

- 26 976 Spektren aus insgesamt 600 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Chaga (H1011)	46701	1
Unisan	Chaga (H1011)	64001	2
Unisan	Chaga (H1011)	14001688	1
Purren Apotheke	Chaga (H1011)	1514675601	1
Unisan	Chaga (H1011)	151467601	1

- 1573 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	120	0	14 604
Typ B	0	200	0	26 976
Typ C	0	6	0	1573

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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0161 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80466	80466	0,00	110,45
80493	80493	0,00	81,39
80825	80825	0,00	54,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Coenzym Q10 (H1013)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80015-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	130521-300	80354	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	14001546	80484	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	14001546	80587	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	16000402/0	80794	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	16000402/0	80850	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	16001598/4	80854	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	16001598	80881	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 444 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 350 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	943001	80015	40
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	zu erfassen	80021	40
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	992501	80065	30
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	992501	80133	50
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	926101	80209	30
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	15601	80241	40
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	80484 [†]	20
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	80587 [†]	20
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/4	80795	40
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402	80882	40

- 26 826 Spektren aus insgesamt 598 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

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

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	15601	12
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	5
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	6
UNISAN	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001446/1	1
UNISAN	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/1	2
Unisan 2.10.2015	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/2	1
Unisan 02.04.2016	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/3	1
hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	15601	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Coenzym Q10 (H1013)	15601	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	4
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	119405601	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	H101311	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	992501	1

- 1527 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 577 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 *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	280	0	14 444
Typ B	0	120	230	26 826
Typ C	0	25	27	1527

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 % (> 99,9088 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	34,2857 % (> 33,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9671 %)	48,0769 % (> 42,3077 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80354	80354	0,00	28,75
80484	80484	0,00	26,39
80587	80587	0,00	42,01
80794	80794	0,00	26,11
80850	80850	0,00	22,71
80854	80854	0,00	24,08
80881	80881	0,00	42,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Curcumin und Piperin (H1014)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80034-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	14001017	80475	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	15001589	80705	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	16000369	80796	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Pip...	17000258	80883	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	2201	80034	40
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	2201	80166	50
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	929601	80225	30
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	80234	40
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	15001589	80705 [†]	20

- 26 996 Spektren aus insgesamt 600 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	2
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	4
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	2
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	1534002201	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	1534002201	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	1534013901	1

- 1563 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	160	0	14 564
Typ B	0	36	144	26 996
Typ C	0	1	15	1563

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8900 %)	20,0000 % (> 18,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9815 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80475	80475	0,00	43,52
80705	80705	0,00	42,25
80796	80796	0,00	48,14
80883	80883	0,00	39,28

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80341-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Eisen (H1015) / Kupfer (H1032); Eisen (H1015); Kupfer (H1032)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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) / Kupfer (H1032)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kupfer (H1032)	130415	80341	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80510	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80511	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	80536	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80568	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80569	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	15001258	80650	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	15001259 (B1)	80651	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	15001259	80653	40	beim Lieferant
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/5	80875	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 324 Spektren aus insgesamt 314 Chargen von 76 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem † markiert.

- 850 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Eisen (H1015)	603206	80002	40
Hepart	Eisen (H1015)	998701	80035	40
Hepart	Kupfer (H1032)	933901	80044	40
Hepart	Kupfer (H1032)	933901	80154	50
Hepart	Eisen (H1015)	928101	80162	50
Hepart	Eisen (H1015)	998701	80183	40
Hepart	Kupfer (H1032)	7901	80200	20
Hepart	Eisen (H1015)	603206	80213	30
Hepart	Eisen (H1015)	40901	80276	40
Hepart	Kupfer (H1032)	7901	80277	40
Hepart	Kupfer (H1032)	46401	80305	40
Hepart	Kupfer (H1032)	46401	80306	40
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80413	40
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80510 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	40901	80511 [†]	20
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	80536 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	40901	80568 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80569 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	15001259 (F2)	80649	60
Hepart	Eisen (H1015)	15001258	80650 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	15001259 (B1)	80651 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	15001258 (F2)	80652	60
Hepart	Eisen (H1015)	15001259	80653 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	15001258 (B1)	80654	60

- 26 326 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 92 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 68 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Eisen (H1015)	40901	11
Unisan/Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	3
Hepart AG, Unisan GmbH	Eisen (H1015)	40901	4
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114040901	2
Unisan	Eisen (H1015)	1114040901	2
Unisan	Eisen (H1015)	1114603206	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Eisen (H1015)	1114998701	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114998701	5
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114998701	1
UNISAN	Eisen (H1015)	14000285	1
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/1	2
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/2	1
Unisan 11.08.2105	Eisen (H1015)	14000285/2	1
Unisan 2.10.2015	Eisen (H1015)	14000285/3	2
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/5	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Unisan	Eisen (H1015)	998701	6
Unisan 02.04.2016	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001258/2	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001259	1
Unisan	Kupfer (H1032)	7901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	46401	2
Hepart AG	Kupfer (H1032)	46401	1
Unisan	Kupfer (H1032)	933901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Unisan	Kupfer (H1032)	13041501	5

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	130415-K1	1
Unisan	Kupfer (H1032)	15000211/0	1
Unisan	Kupfer (H1032)	1542933901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	1542933901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544007901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544046401	1
Caelo	Kupfer (H1032)	933901	1

- 1511 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 568 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 *Eisen (H1015) / 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 *Eisen (H1015) / 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	400	0	14 324
Typ B	0	689	161	26 326
Typ C	0	61	7	1511

Die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / 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 % (> 99,9086 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	81,0588 % (> 80,7059 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9656 %)	89,7059 % (> 85,2941 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80341	80341	0,00	40,47
80510	80510	0,00	17,68
80511	80511	0,00	17,09
80536	80536	0,00	37,99
80568	80568	0,00	15,72
80569	80569	0,00	20,10
80650	80650	0,00	11,60
80651	80651	0,00	12,71
80653	80653	0,00	12,50
80875	80875	0,00	30,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Enzyme Komplex (H1118)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80665-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Enzyme Komplex (H1118)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Enzyme Komplex (...)	15001134	80665	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Enzyme Komplex (H1118)	15001134	80665 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Enzyme Komplex (H1118)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Enzyme Komplex (H1118)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80665	80665	0,00	17,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Garcinia Cambogia (H1017)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80037-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	056601	80346	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	056601	80477	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	14001687	80490	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	15001048 (F2)	80660	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	956701	80037	40
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	956701	80101	90
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	7401	80160	90
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	14001687	80490 [†]	20
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048 (F2)	80660 [†]	20
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048	80661	60
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048 (B1)	80662	60

- 26 796 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 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	2
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	1

- 1573 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 587 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 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	160	0	14 564
Typ B	0	250	130	26 796
Typ C	0	1	5	1573

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	65,7895 % (> 65,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0161 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80346	80346	0,00	42,46
80477	80477	0,00	41,72
80490	80490	0,00	30,37
80660	80660	0,00	24,26

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ginkgo (H1024)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80391-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001039	80656	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038(F3)	80657	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038	80658	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 14 484 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001039	80656 [†]	20
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038 (F3)	80657 [†]	20
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038	80658 [†]	20
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038 (F1)	80659	60

- 27 056 Spektren aus insgesamt 601 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	240	0	14 484
Typ B	0	120	0	27 056
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8903 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80391	80391	0,00	44,09
80476	80476	0,00	33,33
80656	80656	0,00	16,30
80657	80657	0,00	31,75
80658	80658	0,00	40,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glucosaminsulfat (H1019)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80094-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	038001	80319	60	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	038001	80362	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	075401	80402	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat...	16000948	80812	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 544 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	zu erfassen	80039	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	978401	80094	50
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	954901	80131	50
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	80254	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	25002	80262	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	80454	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073	80877	40

- 26 876 Spektren aus insgesamt 600 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Glucosaminsulfat (H1019)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
UNISAN	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	1
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Unisan/Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1822025002	1
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1822038001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1822038001	1
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1823038001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1823954901	2

- 1566 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 584 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 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	180	0	14 544
Typ B	0	83	217	26 876
Typ C	0	7	6	1566

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 % (> 99,9091 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	27,6667 % (> 26,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9863 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80319	80319	0,00	88,90
80362	80362	0,00	86,58
80402	80402	0,00	76,45
80812	80812	0,00	67,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin (H1021)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80168-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	061801	80348	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	075501	80436	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	14001730	80494	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	16000239	80764	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	16000238	80765	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	16000933	80805	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 484 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 371 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Glycin (H1021)	zu erfassen	80050	40
Hepart	Glycin (H1021)	965401	80168	51
Hepart	Glycin (H1021)	993401	80197	40
Hepart	Glycin (H1021)	28101	80253	40
Hepart	Glycin (H1021)	71501	80399	40
Hepart	Glycin (H1021)	14001730	80494 [†]	20
Hepart	Glycin (H1021)	14001731	80495	60
Hepart	Glycin (H1021)	16000239	80764 [†]	20
Hepart	Glycin (H1021)	16000238	80765 [†]	20
Hepart	Glycin (H1021)	16000934	80806	40

- 26 805 Spektren aus insgesamt 597 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Glycin (H1021)	28101	3
Unisan/Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glycin (H1021)	28101	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	1803028101	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	75501	1
Unisan	Glycin (H1021)	14001730	1
Euro OTC	Glycin (H1021)	16000239/0	1

- 1567 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 *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	240	0	14 484
Typ B	0	255	116	26 805
Typ C	0	10	2	1567

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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	68,7332 % (> 67,9245 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9884 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80348	80348	0,00	97,67
80436	80436	0,00	110,67
80494	80494	0,00	111,87
80764	80764	0,00	107,69
80765	80765	0,00	120,89
80805	80805	0,00	112,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **HCK-Gruppe I**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80023-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe I; Acacia Gum (H1001); Biotin (H1007); Chrom (H1012); Folsäure (H1016); Ginseng (H1018); Lycopon (H1058); Melatonin (H1061); Selen (H1067); Selenhefe (H1068); Vitamin B12 (H1102); Vitamin D3 (H1105)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 I* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Acacia Gum (H1001)	639701	80023	40	beim Lieferant
Hepart	Lycopon (H1058)	999101	80046	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Selenhefe (H1068)	009001	80067	30	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	927601	80239	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	728201	80266	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	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	Ginseng (H1018)	018502	80455	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	067801	80456	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	038802	80478	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	Ginseng (H1018)	14002047	80534	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
Hepart	Ginseng (H1018)	15001047	80663	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	065501	80706	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	15001047	80780	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/0	80791	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/4	80792	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	16000952	80816	40	entfällt
Hepart	Selen (H1067)	16001349	80822	40	beim Lieferant
Hepart	Biotin (H1007)	16001396	80855	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	16001212	80863	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1630 Spektren von 40 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 13 094 Spektren aus insgesamt 288 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 2115 Spektren von 60 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	944101	80008	40
Hepart	Selen (H1067)	933301	80014	40
Hepart	Biotin (H1007)	983601	80028	40
Hepart	Chrom (H1012)	977201	80033	55
Hepart	Folsäure (H1016)	977701	80036	40
Hepart	Ginseng (H1018)	701602	80038	40
Hepart	Selen (H1067)	933301	80066	30
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	966201	80075	30
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	959601	80078	30
Hepart	Selen (H1067)	10201	80086	45
Hepart	Selenhefe (H1068)	9001	80096	50
Hepart	Ginseng (H1018)	701602	80099	50
Hepart	Selen (H1067)	10201	80105	50
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	959601	80108	50
Hepart	Lycopen (H1058)	927601	80132	40
Hepart	Lycopen (H1058)	999101	80144	50
Hepart	Folsäure (H1016)	977701	80146	40
Hepart	Lycopen (H1058)	4501	80159	50
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	944101	80173	40
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	966201	80174	40
Hepart	Acacia Gum (H1001)	639701	80176	40
Hepart	Acacia Gum (H1001)	706310	80177	40
Hepart	Chrom (H1012)	977201	80181	40
Hepart	Biotin (H1007)	983601	80187	40
Hepart	Ginseng (H1018)	630706	80191	40
Hepart	Selenhefe (H1068)	997601	80194	40
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	8101	80201	25
Hepart	Selen (H1067)	601901	80211	30
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	940201	80215	30
Hepart	Biotin (H1007)	29603	80247	40
Hepart	Selen (H1067)	10201	80268	40
Hepart	Ginseng (H1018)	38802	80270	40
Hepart	Selen (H1067)	10201	80297	40
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	26401	80307	40
Hepart	Ginseng (H1018)	18502	80308	40
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	8101	80309	40
Hepart	Folsäure (H1016)	56901	80334	40
Hepart	Melatonin (H1061)	69101	80374 [†]	10
Hepart	Biotin (H1007)	29601	80385 [†]	10
Hepart	Ginseng (H1018)	67801	80403	40
Hepart	Ginseng (H1018)	67801	80439	40
Hepart	Melatonin (H1061)	69101	80488 [†]	20
Hepart	Selen (H1067)	15000157	80530 [†]	20
Hepart	Selen (H1067)	15000158	80531 [†]	20
Hepart	Ginseng (H1018)	14002047	80534 [†]	20
Hepart	Selen (H1067)	15000159	80535 [†]	20
Hepart	Folsäure (H1016)	15000125	80553 [†]	20
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	15000490	80580 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Biotin (H1007)	15000735	80586 [†]	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993	80603 [†]	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993(B1)	80604 [†]	20
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993(F2)	80605	60
Hepart	Ginseng (H1018)	15001047	80663 [†]	20
Hepart	Selen (H1067)	65501	80706 [†]	20
Hepart	Ginseng (H1018)	15001047	80780 [†]	20
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/2	80793	40
Hepart	Selen (H1067)	16001350	80823	40
Hepart	Selen (H1067)	16001351	80824	40
Hepart	Folsäure (H1016)	16001098	80833	40
Hepart	Ginseng (H1018)	17000285	80873	40

- 25 061 Spektren aus insgesamt 559 Chargen von 83 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 297 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.

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	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Acacia Gum (H1001)	1211728201	1
Unisan	Acacia Gum (H1001)	1211728201	1
Unisan	Acacia Gum (H1001)	706310	1
Hepart AG	Acacia Gum (H1001)	728201	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Acacia Gum (H1001)	728201	1
Hepart AG	Biotin (H1007)	29601	2
Unisan	Biotin (H1007)	29601	2
Unisan	Biotin (H1007)	29603	7
Hepart AG	Biotin (H1007)	29603	3
Unisan	Biotin (H1007)	14000862	2
Unisan	Biotin (H1007)	14000862/2	2
Unisan	Biotin (H1007)	15000735	1
Unisan	Biotin (H1007)	15000735/0	1
Ichthyol Gesellschaft C...	Biotin (H1007)	1591983601	1
Unisan	Biotin (H1007)	1591983601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Biotin (H1007)	1592029603	1
Hepart AG	Biotin (H1007)	1592029603	3
Unisan	Biotin (H1007)	1592983601	1
Unisan	Biotin (H1007)	H100721	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Biotin (H1007)	983601	1
unisan	Chrom (H1012)		1
UNISAN	Chrom (H1012)	14000429	4
Unisan	Chrom (H1012)	14000429	2
Unisan	Chrom (H1012)	1581977201	2
Hepart AG	Chrom (H1012)	1582977201	4
Unisan	Chrom (H1012)	1582977201	3
Unisan	Chrom (H1012)	977201	7
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Chrom (H1012)	977201	2
Hepart AG	Chrom (H1012)	977201	5
Unisan	Chrom (H1012)	16000520/0	1
Unisan	Folsäure (H1016)	16000931	1
Unisan	Folsäure (H1016)	30201	8
Unisan/Hepart AG	Folsäure (H1016)	30201	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Folsäure (H1016)	30201	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Folsäure (H1016)	52301	2
Hepart AG	Folsäure (H1016)	52301	3
Unisan	Folsäure (H1016)	52301	7
Unisan	Folsäure (H1016)	14000638	3
Unisan	Folsäure (H1016)	14000639/1	1
Unisan	Folsäure (H1016)	1611030201	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Folsäure (H1016)	1611030201	1
Hepart AG	Folsäure (H1016)	1613030201	5
Unisan	Folsäure (H1016)	1613030201	3
Bombastus	Folsäure (H1016)	1613052301	1
Unisan	Folsäure (H1016)	1613977701	2
Unisan	Folsäure (H1016)	977701	2
Unisan	Folsäure (H1016)	H101621	1
Unisan/Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Unisan	Ginseng (H1018)	38802	2
Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Unisan	Ginseng (H1018)	67801	1
UNISAN	Ginseng (H1018)	67801	1
Unisan	Ginseng (H1018)	14002047/1	1
Euro OTC	Ginseng (H1018)	15001047/0	1
Unisan	Lycopen (H1058)	47301	2
Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Unisan/Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Unisan	Lycopen (H1058)	53501	6
Hepart AG	Lycopen (H1058)	53501	1
Unisan	Lycopen (H1058)	14000803	1
Unisan	Lycopen (H1058)	1195004501	1
Unisan	Lycopen (H1058)	4501	4
Unisan	Lycopen (H1058)	H105811	1
Unisan	Selen (H1067)	10201	21
Hedinger	Selen (H1067)	10201	9
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Selen (H1067)	10201	1
UNISAN	Selen (H1067)	65501	1
Unisan	Selen (H1067)	65501	1
Unisan	Selen (H1067)	65501/2	1
Unisan	Selen (H1067)	65601	3
UNISAN	Selen (H1067)	65601	3
Unisan	Selen (H1067)	65601/1	1
Unisan	Selen (H1067)	65601/2	2
Unisan	Selen (H1067)	65701	5
Hepart AG	Selen (H1067)	65701	1
Hepart AG	Selen (H1067)	933301	1
Unisan	Selen (H1067)	1144010201	2
Hepart AG	Selen (H1067)	1144010201	3
Bombastus	Selen (H1067)	1144010201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Selen (H1067)	1144010201	1
Unisan	Selen (H1067)	1144933301	2
Unisan	Selen (H1067)	15000157	2
Unisan	Selen (H1067)	15000158	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	9001	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	25709	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	1151009001	3
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301	6
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301/2	2
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	15000993	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	25017	6
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	25017	4
Hydro-Cell-Key	Vitamin B12 (H1102)	25017	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	26401	2
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1061025017	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	3
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	2
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	3441377	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	8101	10
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
HCK	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	6108129	1
UNISAN	Vitamin D3 (H1105)	63601	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Vitamin D3 (H1105)	63701	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	63701	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	63701	5
Fagron	Vitamin D3 (H1105)	63701	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	64801	4
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	64801	6
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3 (H1105)	64801	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin D3 (H1105)	64801	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	4
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008108	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335959601	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3 (H1105)	1336008101	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481	1
UNISAN	Vitamin D3 (H1105)	14000481	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481/2	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490/0	3

- 1282 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 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 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 *HCK-Gruppe I* 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 I* 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	1630	0	13 094
Typ B	0	1877	238	24 397
Typ C	0	282	15	1280

Die Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I* 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 % (> 99,9083 %)	100,0000 % (> 99,6319 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8922 %)	88,7470 % (> 88,6052 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,1279 %)	94,9495 % (> 93,9394 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80023	80023	0,00	28,46
80046	80046	0,00	23,64
80067	80067	0,00	23,73
80239	80239	0,00	23,42
80266	80266	0,00	26,21
80331	80331	0,00	33,60
80335	80335	0,00	27,01
80353	80353	0,00	28,97
80361	80361	0,00	46,98
80364	80364	0,00	49,68
80365	80365	0,00	34,50
80366	80366	0,00	49,03
80374	80374	0,00	32,01
80385	80385	0,00	36,06
80442	80442	0,00	29,06
80443	80443	0,00	35,38
80449	80449	0,00	31,73
80451	80451	0,00	31,89

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80455	80455	0,00	21,52
80456	80456	0,00	24,07
80478	80478	0,00	42,18
80488	80488	0,00	31,93
80530	80530	0,00	37,44
80531	80531	0,00	38,72
80534	80534	0,00	10,83
80535	80535	0,00	33,18
80553	80553	0,00	34,08
80580	80580	0,00	37,96
80586	80586	0,00	32,23
80603	80603	0,00	28,41
80604	80604	0,00	27,22
80663	80663	0,00	21,71
80706	80706	0,00	38,51
80780	80780	0,00	26,95
80791	80791	0,00	36,38
80792	80792	0,00	35,69
80816	80816	0,00	35,61
80822	80822	0,00	34,55
80855	80855	0,00	29,10
80863	80863	0,00	34,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **HCK-Gruppe II**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80311-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe II; Antioxidantien NAT Komplex (H1004); Bioflavonoid Komplex (H1006); Bioflavonoide (H1006); Calcium (H1008); Glutathion (H1020); Isoflavone (H1025); OPC Grape Seed (H1066); Rhodiola (H1064); Vitamin B1 (H1101)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 II* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antioxidantien N...	051901	80311	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052001	80313	60	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antioxidantien N...	052201	80315	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	053301	80316	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052101	80317	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	051902	80318	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055201	80322	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055001	80323	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055101	80327	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	055601	80329	50	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	130208-77	80337	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoid Kom...	068101	80342	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	056701	80345	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	068301	80352	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	070401	80380	50	beim Lieferant
Hepart	Rhodiola (H1064)	070501	80390	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	80392	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	070401	80398	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	067301	80404	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	067201	80405	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000107	80412	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000044	80419	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14000106	80422	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	074901	80430	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000965	80469	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	14000964	80473	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	Bioflavonoid Kom...	14001675	80492	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	Calcium (H1008)	14001933	80521	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	14001934	80522	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
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	075001	80529	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	80556	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	80583	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000875(B1)	80607	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000880	80609	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	15000877(B1)	80613	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...	15000876	80624	40	beim Lieferant
Hepart	Rhodiola (H1064)	070501	80632	40	beim Lieferant
Hepart	Rhodiola (H1064)	15001045	80672	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001669	80707	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001672(B1)	80709	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001671	80711	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001673(MM)	80712	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001668(B1)	80715	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001667(MM)	80719	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001666(MM)	80722	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001665(B1)	80724	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Calcium (H1008)	15001670 (B2)	80729	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001675 (B2)	80732	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001676 (MM)	80734	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001677 (B1)	80740	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium (H1008)	15001674 (B2)	80741	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	16000378	80783	40	beim Lieferant
Hepart	Glutathion (H1020)	16000938	80813	40	entfällt
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205/2	80815	40	entfällt
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644/0	80853	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	16001439	80864	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoid Kom...	17000256	80878	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3120 Spektren von 73 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 11 604 Spektren aus insgesamt 253 Chargen von 70 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 6049 Spektren von 150 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Calcium (H1008)	956001	80005	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	zu erfassen	80016	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	zu erfassen	80017	30
Hepart	Calcium (H1008)	zu erfassen	80020	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	2401	80025	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	683901	80027	40
Hepart	Calcium (H1008)	956001	80029	40
Hepart	Glutathion (H1020)	955501	80040	40
Hepart	Isoflavone (H1025)	988301	80041	40
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	672201	80064	30
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	977301	80072	30
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	977301	80116	50
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	672201	80118	50

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	683901	80124	50
Hepart	Glutathion (H1020)	955501	80125	50
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	16201	80128	50
Hepart	Isoflavone (H1025)	955701	80163	50
Hepart	Isoflavone (H1025)	988301	80165	50
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	948802	80170	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	967901	80179	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	11001	80182	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	694301	80184	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	980001	80188	40
Hepart	Calcium (H1008)	8901	80189	40
Hepart	Calcium (H1008)	956001	80190	40
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	643901	80196	40
Hepart	Glutathion (H1020)	19703	80204	30
Hepart	Isoflavone (H1025)	591907	80208	30
Hepart	Glutathion (H1020)	918901	80217	30
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	991301	80232	40
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	18401	80233	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	80236	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	19001	80252	40
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	30501	80255	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30901	80258	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30903	80259	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30902	80260	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30904	80261	40
Hepart	Isoflavone (H1025)	38801	80272	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	42501	80275	30
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	28501	80279	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	80282	40
Hepart	Glutathion (H1020)	40201	80288	40
Hepart	Calcium (H1008)	55301	80324	60
Hepart	Calcium (H1008)	55401	80325	60
Hepart	Calcium (H1008)	55501	80326	60
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	70401	80380 [†]	10
Hepart	Calcium (H1008)	14000110	80406	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000111	80414	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000108	80415	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000109	80417	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000043	80424	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000042	80428	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000961	80470	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000962	80471	39
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	80472	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000966	80474	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675	80492 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001849	80504 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001850	80505 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001851	80506 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001846	80507 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001848	80508 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001847	80509 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001933	80521 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001934	80522 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001935	80523	60
Hepart	Calcium (H1008)	14001936	80524	60
Hepart	Calcium (H1008)	14001937	80525 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001938	80526 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	14001939	80527 [†]	20
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	75001	80529 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	80556 [†]	20
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	80583 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000875	80606	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000875 (B1)	80607 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000875 (F2)	80608	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000880	80609 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000880 (B1)	80610	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000880 (F2)	80611	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877	80612	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877 (B1)	80613 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877 (F2)	80614	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000878	80615	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000878 (B1)	80616 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000878 (F2)	80617	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000874	80618 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000874 (B1)	80619 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000874 (F2)	80620	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000879	80621 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000879 (B1)	80622	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000879 (F2)	80623	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000876	80624 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000876 (B1)	80625	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000876 (F2)	80626	60
Hepart	Rhodiola (H1064)	70501	80632 [†]	20
Hepart	Rhodiola (H1064)	15001045	80672 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001669	80707 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001672 (B2)	80708	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001672 (B1)	80709 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001672 (MM)	80710	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001671	80711 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001673 (MM)	80712 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001673 (B2)	80713	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001673 (B1)	80714	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001668 (B1)	80715 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001668 (MM)	80716	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001667 (F2)	80717	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001667 (B1)	80718	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001667 (MM)	80719 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001666 (B1)	80720	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001666 (F2)	80721	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001666 (MM)	80722 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001670 (B1)	80723	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001665 (B1)	80724 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001670 (MM)	80725	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001665 (F2)	80726	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001665 (MM)	80727	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001668 (F2)	80728	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001670 (B2)	80729 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001675 (MM)	80730	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001675 (B1)	80731	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001675 (B2)	80732 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001675/4	80733	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001676 (MM)	80734 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001676 (B2)	80735	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001676/4	80736	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001676 (B1)	80737	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001677 (MM)	80738	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001677/4	80739	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001677 (B1)	80740 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Calcium (H1008)	15001674 (B2)	80741 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001674 (B1)	80742	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001674 (MM)	80743	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000380	80784	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	80785	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000377	80786	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000965	80834	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000966	80835	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000967	80836	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000968	80837	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000969	80838	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970	80839	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000971	80840	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000972	80841	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000973	80842	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000974	80843	40
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	16001439 (B1)	80865	40
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	16001439 (F1)	80866	40
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	17000257	80879	40

- 21 127 Spektren aus insgesamt 465 Chargen von 86 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 260 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1851	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67201	4
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67201	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67501	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000042	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000044	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1400042	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000961	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000961	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	2
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001847/0	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001847/1	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001848/0	1
Unisan 02.04.2016	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000874/0	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001851/0	1
unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000880	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	11001	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	3
hepart ag	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30903	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51901	4
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30904	1
Hedinger	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51902	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52001	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52201	2
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52201	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52201	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67301	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67301	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67501	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67601	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	68201	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030904	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030904	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1037030904	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	68101	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	68101	3
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675	2
Unisan 2.10.2015	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/1	1
Unisan 02.04.2016	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/2	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/1	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	42501	2
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1281683901	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	19001	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	56001	2
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	42501	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284019001	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284042501	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284042501	2
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284019001	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)		1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284648802	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Bioflavonoid Komplex (H1006)	56001	1
Unisan	Calcium (H1008)	8901	7
Hepart AG	Calcium (H1008)	8901	2
Unisan/Hepart AG	Calcium (H1008)	8901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Calcium (H1008)	55001	4
Hepart AG	Calcium (H1008)	55001	1
unisan	Calcium (H1008)	55001	1
Unisan	Calcium (H1008)	55101	3
Hepart AG	Calcium (H1008)	55201	1
Unisan	Calcium (H1008)	55201	1
Unisan	Calcium (H1008)	55301	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55301	2
Hepart AG	Calcium (H1008)	55401	4
Unisan	Calcium (H1008)	55401	2
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Calcium (H1008)	55401	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55501	5
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Calcium (H1008)	55501	2
Unisan	Calcium (H1008)	55601	2
Unisan	Calcium (H1008)	55501	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Calcium (H1008)	1104008901	4
Hepart AG	Calcium (H1008)	1104008901	6
Unisan	Calcium (H1008)	1104008901	1
Unisan	Calcium (H1008)	1104956001	1
Unisan	Calcium (H1008)	1105008901	1
Unisan	Calcium (H1008)	14000106	1
Unisan	Calcium (H1008)	14000108	1
Unisan	Calcium (H1008)	14000110	1
UNISAN	Calcium (H1008)	14000110	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	14001933	1
Unisan	Calcium (H1008)	14001934/0	1
Sanacorp	Calcium (H1008)	Fehlt	1
Unisan	Calcium (H1008)	956001	1
Unisan	Calcium (H1008)	14001938/0	1
Unisan	Calcium (H1008)	15001666	1
Unisan	Calcium (H1008)	15001666/0	1
Unisan	Calcium (H1008)	15001667	1
Hepart	Calcium (H1008)	15001671	1
Hepart	Calcium (H1008)	15001673	3
hepart	Calcium (H1008)	15001674	3
hepart	Calcium (H1008)	15001675	2
hepart	Calcium (H1008)	15001675/4	1
Hepart	Calcium (H1008)	15001676	3
Hepart	Calcium (H1008)	15001676/4	1
Hepart	Calcium (H1008)	15001677	1
Unisan	Glutathion (H1020)	25703	3
Unisan	Glutathion (H1020)	40201	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	40201	1
UNISAN	Glutathion (H1020)	74901	1
Unisan	Glutathion (H1020)	74901	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251019703	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1251019703	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251025703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254040201	1
Purren Apotheke	Glutathion (H1020)	1254955501	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	25704	1
Unisan/Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	56701	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	56701	3
Unisan	Isoflavone (H1025)	1310025704	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	1310988301	1
Purren Apotheke	Isoflavone (H1025)	1314955701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314025704	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314038801	1
Unisan 2.10.2015	Isoflavone (H1025)	15000205/0	3
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205	1
Unisan 02.04.2016	Isoflavone (H1025)	15000205/1	1
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)		1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	70401	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	70401	2
UNISAN	OPC Grape Seed (H1066)	70401	1
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	15000215	1
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	18401	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	68301	4
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	18401	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	OPC Grape Seed (H1066)	130208	1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	1504018401	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	1504018401	1
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	70501	1
Unisan/Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	30202	4
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
UNISAN	Vitamin B1 (H1101)	75001	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	14001112/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001620/0	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1621030202	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	1621030202	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1622030202	2
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	1622977301	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	977301	2

- 1319 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 476 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die 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 II* 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 II* 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	3120	0	11 604
Typ B	0	5497	552	21 090
Typ C	0	236	24	1319

Die Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II* 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 % (> 99,9083 %)	100,0000 % (> 99,8077 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8909 %)	90,8745 % (> 90,8249 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9620 %)	90,7692 % (> 89,6154 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80311	80311	0,00	41,51
80313	80313	0,00	35,15
80315	80315	0,00	40,68
80316	80316	0,00	21,79
80317	80317	0,00	42,09
80318	80318	0,00	37,58
80322	80322	0,00	39,00
80323	80323	0,00	39,63
80327	80327	0,00	40,84
80329	80329	0,00	30,06
80337	80337	0,00	35,76
80342	80342	0,00	21,58
80345	80345	0,00	40,92
80352	80352	0,00	15,24
80380	80380	0,00	22,81
80390	80390	0,00	30,68
80392	80392	0,00	36,07
80398	80398	0,00	23,52
80404	80404	0,00	34,09
80405	80405	0,00	33,09
80412	80412	0,00	45,08
80419	80419	0,00	30,93
80422	80422	0,00	45,70
80430	80430	0,00	27,66
80469	80469	0,00	35,89
80473	80473	0,00	37,60
80479	80479	0,00	41,26
80480	80480	0,00	15,22
80481	80481	0,00	15,81
80492	80492	0,00	36,45
80504	80504	0,00	31,88

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80505	80505	0,00	29,69
80506	80506	0,00	30,46
80507	80507	0,00	27,88
80508	80508	0,00	30,77
80509	80509	0,00	29,47
80521	80521	0,00	42,78
80522	80522	0,00	46,41
80525	80525	0,00	43,62
80526	80526	0,00	42,81
80527	80527	0,00	43,85
80529	80529	0,00	37,72
80556	80556	0,00	41,67
80583	80583	0,00	26,30
80607	80607	0,00	34,04
80609	80609	0,00	36,72
80613	80613	0,00	35,06
80616	80616	0,00	36,93
80618	80618	0,00	34,72
80619	80619	0,00	36,42
80621	80621	0,00	36,49
80624	80624	0,00	33,08
80632	80632	0,00	34,45
80672	80672	0,00	25,60
80707	80707	0,00	47,19
80709	80709	0,00	45,77
80711	80711	0,00	42,50
80712	80712	0,00	43,51
80715	80715	0,00	44,09
80719	80719	0,00	40,86
80722	80722	0,00	43,18
80724	80724	0,00	44,09
80729	80729	0,00	46,38
80732	80732	0,00	47,68
80734	80734	0,00	44,63
80740	80740	0,00	46,75
80741	80741	0,00	46,39
80783	80783	0,00	34,69
80813	80813	0,00	27,45
80815	80815	0,00	45,49
80853	80853	0,00	40,90
80864	80864	0,00	22,59
80878	80878	0,00	33,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Inositol Hexanicotinat (H1022)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80087-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	046001	80320	60	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	14000920	80465	40	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	15000013	80554	40	beim Lieferant
Hepart	Inositol Hexanic...	16000750	80814	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 544 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	zu erfassen	80042	40
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	652206	80087	40
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	979201	80106	50
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	80554 [†]	20

- 27 026 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 10 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	14000920	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	46001	1
Unisan/Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	46001	1
unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1810046001	1
Fagron	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811046001	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1810979201	1
Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811979201	2
Purren Apotheke	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811979201	1

- 1569 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 583 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 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 *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	180	0	14 544
Typ B	0	70	80	27 026
Typ C	0	10	0	1569

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 % (> 99,9091 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8901 %)	46,6667 % (> 44,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9939 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80320	80320	0,00	88,79
80465	80465	0,00	94,39
80554	80554	0,00	95,52
80814	80814	0,00	91,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80043-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	039302	80372	50	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000597	80571	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
Hepart	Kalium (H1030)	16001645	80868	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 474 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 759 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kalium (H1030)	944201	80043	40
Hepart	Kalium (H1030)	944201	80156	50
Hepart	Kalium (H1030)	931901	80224	30
Hepart	Kalium (H1030)	28901	80264	39
Hepart	Kalium (H1030)	28901	80267	40
Hepart	Kalium (H1030)	130328001	80347	40
Hepart	Kalium (H1030)	39302	80372 [†]	10
Hepart	Kalium (H1030)	69201	80376	50
Hepart	Kalium (H1030)	15000597	80571 [†]	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000597 (B1)	80572	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000598	80573	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000598 (B1)	80574 [†]	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000598 (F2)	80575	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000599	80576 [†]	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000599 (F2)	80577	60
Hepart	Kalium (H1030)	15000600	80578 [†]	20
Hepart	Kalium (H1030)	15000600 (B1)	80579	60
Hepart	Kalium (H1030)	16001646	80869	40
Hepart	Kalium (H1030)	16001647	80870	40

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

- 26 417 Spektren aus insgesamt 588 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 39 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kalium (H1030)	288903	1
Unisan	Kalium (H1030)	28903	2
Unisan	Kalium (H1030)	39301	8
Fagron	Kalium (H1030)	39301	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	39301	1
Unisan/Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Unisan	Kalium (H1030)	39302	1
Unisan	Kalium (H1030)	69201	4
UNISAN	Kalium (H1030)	69201	1
Unisan	Kalium (H1030)	69301	3
Unisan	Kalium (H1030)	69401	1
Unisan	Kalium (H1030)	69401/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	944201	4
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124028903	1
Unisan	Kalium (H1030)	1124028903	1
Unisan	Kalium (H1030)	1124944201	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124944201	1
Unisan	Kalium (H1030)	130328001	3
Unisan	Kalium (H1030)	15000597/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000599	1

- 1540 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 576 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 *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	250	0	14 474
Typ B	0	699	60	26 417
Typ C	0	32	7	1540

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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	92,0949 % (> 91,6996 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9692 %)	82,0513 % (> 74,3590 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80372	80372	0,00	35,04
80571	80571	0,00	47,73
80574	80574	0,00	48,63
80576	80576	0,00	48,87
80578	80578	0,00	48,82
80868	80868	0,00	49,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kohlextrakt (H1121)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80676-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kohlextrakt (H1121)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kohlextrakt (H1121)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kohlextrakt (H1121)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kohlextrakt (H11...	15001355	80676	40	beim Lieferant
Hepart	Kohlextrakt (H11...	16000657	80819	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kohlextrakt (H1121)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kohlextrakt (H1121)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kohlextrakt (H1121)	15001355	80676 [†]	20
Hepart	Kohlextrakt (H1121)	15001474	80677	60

- 27 096 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Kohlextrakt (H1121)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *Kohlextrakt (H1121)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kohlextrakt (H1121)* 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	14 644
Typ B	0	80	0	27 096
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Kohlextrakt (H1121)* 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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8907 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80676	80676	0,00	40,20
80819	80819	0,00	15,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80149-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	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 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kreatin (H1031)	zu erfassen	80045	40
Hepart	Kreatin (H1031)	965201	80149	40
Hepart	Kreatin (H1031)	15000749	80627 [†]	20
Hepart	Kreatin (H1031)	15000750	80628 [†]	20

- 27 056 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kreatin (H1031)	25003	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Kreatin (H1031)	1830025003	1
Unisan	Kreatin (H1031)	1830025005	1
Hepart AG	Kreatin (H1031)	1831025005	1
Purren Apotheke	Kreatin (H1031)	965201	2

- 1573 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	160	0	14 564
Typ B	0	118	2	27 056
Typ C	0	6	0	1573

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8903 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0161 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80440	80440	0,00	46,53
80441	80441	0,00	52,92
80627	80627	0,00	42,98
80628	80628	0,00	49,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-5-HTP (H1035)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80111-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-5-HTP (H1035); L-5-Hydroxytryptophan (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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	16000441	80797	40	beim Lieferant
Hepart	L-5-HTP (H1035)	16000441/0	80851	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (H1035). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (H1035).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-5-HTP (H1035)	zu erfassen	80047	40
Hepart	L-5-HTP (H1035)	968801	80111	50
Hepart	L-5-HTP (H1035)	999801	80148	40

- 27 046 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (H1035).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-5-HTP (H1035)	25006	3
Unisan	L-5-HTP (H1035)	1836025006	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	26102	1
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	1837025006	1
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	1837999801	2

- 1571 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	80	0	14 644
Typ B	0	0	130	27 046
Typ C	0	0	8	1571

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8902 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0022 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80797	80797	0,00	31,54
80851	80851	0,00	28,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Arginin (H1036)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80026-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Arginin (H1036); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	066501	80373	50	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000949	80807	40	entfällt
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000949	80867	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Arginin (H1036). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 594 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Arginin (H1036).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Arginin (H1036)	999001	80026	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	950601	80129	50
Hepart	L-Arginin (H1036)	999001	80157	50
Hepart	L-Arginin (H1036)	928302	80212	30
Hepart	L-Arginin (H1036)	27802	80256	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	44301	80280	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	52401	80330	60
Hepart	L-Arginin (H1036)	66501	80373 [†]	10
Hepart	L-Arginin (H1036)	14000563	80446	20
Hepart	L-Arginin (H1036)	14000564	80448	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000950	80808	40

- 26 756 Spektren aus insgesamt 595 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten

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

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

- 25 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Arginin (H1036)	14000564/0	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	27802	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	44301	2
Unisan GmbH, 78465 Kons...	L-Arginin (H1036)	52401	2
unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Hepart AG, Unisan GmbH	L-Arginin (H1036)	52401	2
Unisan	L-Arginin (H1036)	66501	5
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	66501	1
UNISAN	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	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	1324950601	1
Unisan/Hepart AG	L-Arginin (H1036)	1324044301	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	14000563	1

- 1554 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 578 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 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-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	130	0	14 594
Typ B	0	126	294	26 756
Typ C	0	10	15	1554

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 % (> 99,9095 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8896 %)	30,0000 % (> 29,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9740 %)	40,0000 % (> 28,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80373	80373	0,00	51,24
80807	80807	0,00	51,66
80867	80867	0,00	43,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Carnitin (H1038)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80013-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitin (H1038); Carnitin (H1038)

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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	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)	15000054	80559	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453	80787	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 474 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 643 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Carnitin (H1038)	938501	80013	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80081	30
Hepart	L-Carnitin (H1038)	8501	80136	90
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80155	50
Hepart	L-Carnitin (H1038)	965901	80169	43
Hepart	L-Carnitin (H1038)	938501	80193	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	26001	80243	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605300	80371 [†]	10
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605302	80483 [†]	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000052	80557 [†]	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000053	80558	60
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000054	80559 [†]	20
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000055	80560	60
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000450	80788	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000451	80817	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000454	80818	40

- 26 533 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

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

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

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

- 51 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (*H1038*).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300/3	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26001	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26020	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)		1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26001	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26010	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	3
unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	26020	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	965901	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184026020	3
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	1184026001	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130326002	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605300	1
Hepart AG, Unisan GmbH	L-Carnitin (H1038)	130605300	3
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605300	3
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605301	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605301	2
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605302	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605302	4
Unisan 02.04.2016	L-Carnitin (H1038)	15000052/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000052	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000054/0	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	150000540	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	480g	1

- 1528 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 571 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 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	250	0	14 474
Typ B	0	517	126	26 533
Typ C	0	44	7	1528

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 % (> 99,9089 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8896 %)	80,4044 % (> 79,9378 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9672 %)	86,2745 % (> 80,3922 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenzproben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80344	80344	0,00	43,54
80371	80371	0,00	45,75
80483	80483	0,00	41,33
80557	80557	0,00	36,45
80559	80559	0,00	37,29
80787	80787	0,00	40,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Carnosin (H1041)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80153-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnosin (H1041); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	074801	80393	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnosin (H1041)	045901	80452	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnosin (H1041)	074801	80655	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Carnosin (H1041)	zu erfassen	80048	40
Hepart	L-Carnosin (H1041)	979202	80153	50
Hepart	L-Carnosin (H1041)	74801	80655 [†]	20

- 27 066 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnosin (H1041)	45901	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
Unisan/Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
UNISAN	L-Carnosin (H1041)	74801	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812979202	2
Unisan	L-Carnosin (H1041)	1812979202	1
Purren Apotheke	L-Carnosin (H1041)	1813979202	1

- 1569 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	120	0	14 604
Typ B	0	63	47	27 066
Typ C	0	6	4	1569

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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8904 %)	57,2727 % (> 54,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9939 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80393	80393	0,00	58,24
80452	80452	0,00	80,14
80655	80655	0,00	66,71

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutamin (H1043)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80089-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutamin (H1043); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	061501	80336	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000017	80551	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000018	80552	40	beim Lieferant
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000940	80802	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 400 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Glutamin (H1043)	zu erfassen	80049	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	994001	80089	50
Hepart	L-Glutamin (H1043)	955001	80171	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	928301	80218	30
Hepart	L-Glutamin (H1043)	26901	80242	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	26904	80245	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	26903	80246	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000017	80551 [†]	20
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000018	80552 [†]	20
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000941	80803	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000942	80804	40

- 26 776 Spektren aus insgesamt 595 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten

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

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

- 32 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutamin* (*H1043*).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Glutamin (H1043)		1
Unisan/Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	26901	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26903	2
Unisan GmbH, 78465 Kons...	L-Glutamin (H1043)	26904	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26904	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501	9
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	61501	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501/4	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017	1
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026901	8
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026903	1
Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	1815026901	1

- 1547 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 580 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 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	160	0	14 564
Typ B	0	356	44	26 776
Typ C	0	27	5	1547

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	89,0000 % (> 88,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9711 %)	84,3750 % (> 75,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80336	80336	0,00	40,72
80551	80551	0,00	37,08
80552	80552	0,00	40,09
80802	80802	0,00	40,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Isoleucin (H1045)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80134-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin (H1045); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	066301	80368	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	14001772	80498	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	15001641	80678	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H10...	15001640	80679	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 220 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	zu erfassen	80051	40
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	968701	80134	50
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	942901	80222	30
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	27701	80249	40
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	14001772	80498 [†]	20
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001641	80678 [†]	20
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001640	80679 [†]	20

- 26 956 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 14 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.

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

- 1565 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 584 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 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-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	160	0	14 564
Typ B	0	133	87	26 956
Typ C	0	4	10	1565

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	60,4545 % (> 59,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9844 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80368	80368	0,00	40,25
80498	80498	0,00	36,58
80678	80678	0,00	39,57
80679	80679	0,00	37,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin (H1046)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80150-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin (H1046); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	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 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 584 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Leucin (H1046)	zu erfassen	80052	40
Hepart	L-Leucin (H1046)	965101	80150	50
Hepart	L-Leucin (H1046)	994101	80203	30
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	80570 [†]	20

- 27 036 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 10 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046).

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Leucin (H1046)	25706	1
Unisan/Hepart AG	L-Leucin (H1046)	52601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Leucin (H1046)	52601	2
Purren Apotheke	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	52601	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	1809994101	2
Unisan	L-Leucin (H1046)	994101	1

- 1569 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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-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	140	0	14 584
Typ B	0	140	0	27 036
Typ C	0	8	2	1569

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 % (> 99,9094 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8901 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9939 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80333	80333	0,00	44,56
80410	80410	0,00	50,00
80570	80570	0,00	51,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80151-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Lysin (H1047); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Lysin (H1047)	14000944	80468	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	80562	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001395/0	80847	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 444 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Lysin (H1047)	zu erfassen	80053	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	17302	80151	50
Hepart	L-Lysin (H1047)	955002	80152	50
Hepart	L-Lysin (H1047)	941501	80221	30
Hepart	L-Lysin (H1047)	28801	80295	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	80562 [†]	20
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001503/0	80848	40

- 26 906 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Unisan/Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	65401/4	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	14000944	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	1800017302	3
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	1800017302	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Lysin (H1047)	1800955002	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	15000372/0	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	28801	2
Unisan	L-Lysin (H1047)	1801028801	1

- 1566 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 582 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 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	280	0	14 444
Typ B	0	105	165	26 906
Typ C	0	9	4	1566

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 % (> 99,9088 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8898 %)	38,8889 % (> 37,7778 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9863 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80343	80343	0,00	52,52
80360	80360	0,00	61,69
80453	80453	0,00	53,72
80458	80458	0,00	70,35
80468	80468	0,00	63,87
80562	80562	0,00	60,23
80847	80847	0,00	72,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Ornithin (H1048)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80175-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Ornithin (H1048); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	15000004	80629	40	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15001364	80667	40	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15001364(F1)	80669	40	beim Lieferant
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935	80811	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Ornithin (H1048)	zu erfassen	80054	40
Hepart	L-Ornithin (H1048)	979301	80175	40
Hepart	L-Ornithin (H1048)	646703	80195	40
Hepart	L-Ornithin (H1048)	1202	80206	30
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15000004	80629 [†]	20
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15001364	80667 [†]	20
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15001364(F2)	80668	60
Hepart	L-Ornithin (H1048)	15001364(F1)	80669 [†]	20

- 26 906 Spektren aus insgesamt 598 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 11 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	27001	2
Hepart AG, Unisan GmbH	L-Ornithin (H1048)	27001	3
Unisan	L-Ornithin (H1048)	979301	2
Unisan	L-Ornithin (H1048)	1816979301	2
Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	1817025008	1
Purren Apotheke	L-Ornithin (H1048)	1817979301	1

- 1568 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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	160	0	14 564
Typ B	0	209	61	26 906
Typ C	0	5	6	1568

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8898 %)	77,4074 % (> 76,2963 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9909 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80629	80629	0,00	81,37
80667	80667	0,00	80,63
80669	80669	0,00	84,74
80811	80811	0,00	70,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin (H1049)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80090-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin (H1049); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (...)	074401	80400	40	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (...)	16001096	80852	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin (H1049). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 175 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin (H1049).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	zu erfassen	80055	30
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	964401	80090	55
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	1201	80198	60
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	19707	80202	30

- 27 001 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Phenylalanin (H1049).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	25009	7
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	74401/0	1
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	1828025009	1
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	1828019707	1
Unisan/Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	1828025009	1

- 1568 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 586 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 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	80	0	14 644
Typ B	0	0	175	27 001
Typ C	0	1	10	1568

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8900 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9909 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80400	80400	0,00	48,64
80852	80852	0,00	48,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Prolin (H1051)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80114-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Prolin (H1051); Prolin (H1051)

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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	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 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin (H1051). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 594 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin (H1051).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Prolin (H1051)	zu erfassen	80056	30
Hepart	L-Prolin (H1051)	596805	80114	50
Hepart	L-Prolin (H1051)	695301	80126	50
Hepart	L-Prolin (H1051)	66401	80370 [†]	10

- 27 036 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Prolin (H1051).

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	25707	2
Unisan	L-Prolin (H1051)	66401	2
Unisan	L-Prolin (H1051)	1834707801	1
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	707801	2

- 1572 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 586 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 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-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	130	0	14 594
Typ B	0	10	130	27 036
Typ C	0	5	2	1572

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 % (> 99,9095 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8901 %)	7,1429 % (> 5,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0082 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80147	80147	0,00	46,95
80298	80298	0,00	34,65
80370	80370	0,00	32,03

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin (H1052)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80107-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin (H1052); Threonin (H1052)

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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	014901	80122	50	beim Lieferant
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	80496	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (H1052). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 634 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (H1052).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Threonin (H1052)	zu erfassen	80057	30
Hepart	L-Threonin (H1052)	638802	80107	50
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	80496 [†]	20

- 27 076 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (H1052).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Threonin (H1052)	25708	3

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Threonin (H1052)	25708	2
unisan	L-Threonin (H1052)	25708	1
UNISAN	L-Threonin (H1052)	25708	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/1	1
Hepart AG	L-Threonin (H1052)	1832014901	1
Purren Apotheke	L-Threonin (H1052)	1833014901	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	1832014901	1

- 1567 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 585 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 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-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	90	0	14 634
Typ B	0	20	80	27 076
Typ C	0	12	0	1567

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 % (> 99,9101 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8904 %)	20,0000 % (> 17,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9884 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80122	80122	0,00	55,02
80496	80496	0,00	47,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tryptophan (H1053)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80127-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan (H1053); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	074501	80401	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	15000441	80581	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	15000443	80582	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	16001394	80845	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	16001404	80846	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tryptophan (H1053). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 524 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tryptophan (H1053).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	zu erfassen	80058	30
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	950001	80127	50
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	978501	80135	50
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	27901	80251	40
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000441	80581 [†]	20
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000443	80582 [†]	20

- 26 966 Spektren aus insgesamt 600 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Tryptophan (H1053).

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
unisan	L-Tryptophan (H1053)		1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	74501	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	150000441	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	74501/4	1
Caelo	L-Tryptophan (H1053)	15000443/0	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	25011	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	27901	2
Unisan/Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	27902	2
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27902	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	1824025011	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	1824025011	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	1824027901	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	1824950001	2
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	1825950001	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	950001	1
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	978501	1

- 1552 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 577 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 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-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	200	0	14 524
Typ B	0	52	158	26 966
Typ C	0	6	21	1552

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 % (> 99,9090 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	24,7619 % (> 23,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9730 %)	22,2222 % (> 11,1111 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80401	80401	0,00	63,71
80581	80581	0,00	72,73
80582	80582	0,00	73,01
80845	80845	0,00	58,11
80846	80846	0,00	66,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tyrosin (H1054)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80121-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Tyrosin (H1054); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	074601	80386	80	beim Lieferant
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	15001380	80704	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (H1054). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (H1054).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	zu erfassen	80059	30
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	979102	80121	50
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	29502	80244	40
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	29502	80248	40
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	74601	80386 [†]	20
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	15001380	80704 [†]	20

- 26 976 Spektren aus insgesamt 601 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (H1054).

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29501	4
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29502	5
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	29502	1
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	74601	1
UNISAN	L-Tyrosin (H1054)	74601	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	74601/3	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	979102	2
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	1826029501	2
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	1827029501	1

- 1561 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 583 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 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	120	0	14 604
Typ B	0	40	160	26 976
Typ C	0	3	15	1561

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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	20,0000 % (> 18,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9792 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80386	80386	0,00	89,19
80704	80704	0,00	93,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Valin (H1056)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80145-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

L-Valin (H1056); Valin (H1056)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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-Valin (H1056) sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Valin (H1056)	14001947	80520	40	beim Lieferant
Hepart	L-Valin (H1056)	15001436	80670	40	beim Lieferant
Hepart	L-Valin (H1056)	16001380/0	80844	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 230 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056).

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Valin (H1056)	zu erfassen	80060	30
Hepart	L-Valin (H1056)	961101	80145	50
Hepart	L-Valin (H1056)	916201	80226	30
Hepart	L-Valin (H1056)	936701	80228	40
Hepart	L-Valin (H1056)	25012	80291	40
Hepart	L-Valin (H1056)	14001947	80520 [†]	20
Hepart	L-Valin (H1056)	15001436	80670 [†]	20

- 26 946 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 8 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056).

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Valin (H1056)	25012	2
Unisan	L-Valin (H1056)	15001436	1
Unisan	L-Valin (H1056)	1806025012	2
Hepart AG	L-Valin (H1056)	1807025012	1
Purren Apotheke	L-Valin (H1056)	1807936701	1
Unisan	L-Valin (H1056)	1807961101	1

- 1571 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 584 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 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-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 L-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	120	0	14 604
Typ B	0	132	98	26 946
Typ C	0	4	4	1571

Die Substanz/Substanzgruppe L-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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	57,3913 % (> 56,0870 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,0022 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80520	80520	0,00	71,13
80670	80670	0,00	73,35
80844	80844	0,00	60,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magen Komplex (H1120)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80666-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Magen Komplex (H1120)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Magen Komplex (H...	15001350	80666	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Magen Komplex (H1120)	15001350	80666 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Magen Komplex (H1120)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magen Komplex (H1120)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80666	80666	0,00	30,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesium (H1060)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80061-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	069601	80378	50	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	80515	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	16000264	80767	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269	80770	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	16001702	80856	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 514 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 1340 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Magnesium (H1060)	zu erfassen	80012	40
Hepart	Magnesium (H1060)	zu erfassen	80019	40
Hepart	Magnesium (H1060)	973501	80061	30
Hepart	Magnesium (H1060)	941701	80120	50
Hepart	Magnesium (H1060)	973501	80130	50
Hepart	Magnesium (H1060)	43501	80283	40
Hepart	Magnesium (H1060)	43601	80351	40
Hepart	Magnesium (H1060)	69601	80378 [†]	10
Hepart	Magnesium (H1060)	70001	80423	40
Hepart	Magnesium (H1060)	69801	80427	40
Hepart	Magnesium (H1060)	69901	80429	40
Hepart	Magnesium (H1060)	69701	80437	40
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	80515 [†]	20
Hepart	Magnesium (H1060)	14001895	80516	60
Hepart	Magnesium (H1060)	14001889	80517	60
Hepart	Magnesium (H1060)	14001891	80518	60
Hepart	Magnesium (H1060)	14001894	80519	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000264	80767 [†]	20
Hepart	Magnesium (H1060)	16000270	80769	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269	80770 [†]	20
Hepart	Magnesium (H1060)	16000267	80771	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000271	80772	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000268	80773	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000265	80774	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000272	80775	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000266	80776	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16001703	80857	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704	80858	40
Hepart	Magnesium (H1060)	16001705	80859	40
Hepart	Magnesium (H1060)	16001706	80860	40

- 25 836 Spektren aus insgesamt 577 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 63 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Magnesium (H1060)	14001893	1
Unisan	Magnesium (H1060)	14001895	4
unbekannt	Magnesium (H1060)	16000264	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265/0	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43501	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43501	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43601	3
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	2
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43602	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43602	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	43602	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43701	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43701	3
unisan	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan	Magnesium (H1060)	69701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69601	1
UNISAN	Magnesium (H1060)	69701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69801	4
Unisan	Magnesium (H1060)	69801/2	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	69901	4
Unisan	Magnesium (H1060)	973501	3
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	973501	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134043601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134973501	2
Unisan	Magnesium (H1060)	1134973501	4
Hepart AG	Magnesium (H1060)	1134973501	5
unisan	Magnesium (H1060)	14001895	1
Unisan	Magnesium (H1060)	H106021	1

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

- 1516 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 572 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 *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	210	0	14 514
Typ B	0	1050	290	25 836
Typ C	0	23	40	1516

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 % (> 99,9090 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	78,3582 % (> 78,1343 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9660 %)	36,5079 % (> 31,7460 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80378	80378	0,00	31,21
80515	80515	0,00	40,40
80767	80767	0,00	31,96
80770	80770	0,00	29,89
80856	80856	0,00	25,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylsulfonylmethan MSM (H1062)**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80102-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Methylsulfonylmethan MSM (H1062); 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	056201	80332	60	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	14000921	80467	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	15001371	80703	80	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	16000449/0	80782	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 504 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	zu erfassen	80062	30
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	979401	80102	50
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	964001	80115	50
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	15001371	80703 [†]	40

- 27 006 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 11 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	56201	2
HCK	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1400921/1	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	15001371	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	25013	2
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	979401	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	26101	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1818025013	1
Unisan/Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1819025013	1
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1819026101	1

- 1568 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 581 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 *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	220	0	14 504
Typ B	0	170	0	27 006
Typ C	0	6	5	1568

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 % (> 99,9090 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8900 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9909 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80332	80332	0,00	83,91
80467	80467	0,00	94,79
80703	80703	0,00	88,95
80782	80782	0,00	81,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Na-Chondroitinsulfat (H1065)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80093-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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. ...	14001985	80532	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu. ...	14001991	80533	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu. ...	14001985/2	80779	40	beim Lieferant
Hepart	Na-Chondroitinsu. ...	17000211	80871	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 564 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	zu erfassen	80063	30
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1801	80093	50
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	964101	80119	50
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	80269	40
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	80271	40
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985	80532 [†]	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001991	80533 [†]	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	80584	60
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985/2	80779 [†]	20

- 26 846 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 21 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1801	2
Unisan/Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	2
hepart ag	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	5
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820001801	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820031801	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821001801	1
Fagron	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821031801	1
Purren Apotheke	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1

- 1558 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 583 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 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 *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	160	0	14 564
Typ B	0	60	270	26 846
Typ C	0	0	21	1558

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 % (> 99,9093 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8897 %)	18,1818 % (> 17,2727 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9765 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80532	80532	0,00	41,31
80533	80533	0,00	31,52
80779	80779	0,00	43,42
80871	80871	0,00	48,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Orthovimin Neutral Komplex (H1403)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	05.07.2017
Berichtsnummer	80744-2017-07-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Orthovimin Neutral Komplex (H1403)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Orthovimin Neutr. ...	15001850	80744	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Orthovimin Neutral Komplex (...)	15001850	80744 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80744	80744	0,00	26,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Basis (H1503)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80566-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80566 [†]	20
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80636 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 096
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80566	80566	0,00	29,47
80636	80636	0,00	25,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Coenzym Q10 (H1505)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80561-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 322 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	80561 [†]	20
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	80635 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 605 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 136
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8920 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80561	80561	0,00	20,08
80635	80635	0,00	22,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Gelenke (H1501)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80567-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	80567 [†]	20
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	80630 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 096
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80567	80567	0,00	18,02
80630	80630	0,00	19,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Haut und Haare (H1504)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80565-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	80565 [†]	20
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	80633 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 096
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80565	80565	0,00	47,39
80633	80633	0,00	45,93

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Immunsystem (H1502)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80564-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	80564 [†]	20
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	80634 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 096
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80564	80564	0,00	30,14
80634	80634	0,00	29,35

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Well-Aging (H1500)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80563-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 43 479 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.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000401	80563 [†]	20
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000406	80631 [†]	20

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen

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

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 *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	14 644
Typ B	0	40	0	27 136
Typ C	0	0	0	1579

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8920 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80563	80563	0,00	14,11
80631	80631	0,00	13,34

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Silymarin (H1071)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80068-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	15001046	80671	40	beim Lieferant
Hepart	Silymarin (H1071)	16001084	80861	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Silymarin (H1071)	950401	80068	30
Hepart	Silymarin (H1071)	950401	80138	50
Hepart	Silymarin (H1071)	915601	80210	30
Hepart	Silymarin (H1071)	29901	80265	40
Hepart	Silymarin (H1071)	67701	80375	60
Hepart	Silymarin (H1071)	15001046	80671 [†]	20

- 26 946 Spektren aus insgesamt 600 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 21 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
unisan	Silymarin (H1071)	67701	2
Unisan	Silymarin (H1071)	67701/7	1
Unisan/Hepart AG	Silymarin (H1071)	29901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin (H1071)	29901	2
Unisan	Silymarin (H1071)	29901	3
Unisan	Silymarin (H1071)	46101	1
Unisan	Silymarin (H1071)	46101/0	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	67701	1
UNISAN	Silymarin (H1071)	67701	1
Unisan	Silymarin (H1071)	950401	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin (H1071)	1241046101	1
Unisan	Silymarin (H1071)	1241950401	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Silymarin (H1071)	1241950401	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	1244029901	1
hepart ag	Silymarin (H1071)	1244950401	1

- 1558 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 580 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 *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	80	0	14 644
Typ B	0	78	152	26 946
Typ C	0	0	21	1558

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8899 %)	33,9130 % (> 32,6087 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9765 %)	0,0000 % (≥ 0,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80671	80671	0,00	35,00
80861	80861	0,00	23,13

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente BAG (H1078)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80205-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente BAG (H1078)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 BAG (H1078)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente B...	16000795	80799	40	entfällt
Hepart	Spurenelemente B...	16000796	80800	40	entfällt

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente BAG (H1078)	16000797	80801	40

- 27 136 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Spurenelemente BAG (H1078)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 BAG (H1078)* 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 BAG (H1078)* 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	14 644
Typ B	0	40	0	27 136
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* 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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8920 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80799	80799	0,00	15,65
80800	80800	0,00	14,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente JK (H1080)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80069-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	072701	80387	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	072901	80388	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	072801	80389	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	072901	80701	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	15000526	80766	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 524 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	956901	80069	30
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	956901	80137	50
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	919701	80223	30
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	11701	80235	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	15000525	80673	60
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	72901	80701 [†]	20
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	15000526	80766 [†]	20

- 26 926 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 35 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	11701	9
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
UNISAN	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	15000525/0	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	15000526	1
Euro OTC	Spurenelemente JK (H1080)	15000526/0	1
Unisan/Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	11701	3
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	11701	8
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	2
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	2
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026919701	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Spurenelemente JK (H1080)	1026956901	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026956901	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1028956901	1

- 1544 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 581 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 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 *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	200	0	14 524
Typ B	0	100	150	26 926
Typ C	0	6	29	1544

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 % (> 99,9090 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8898 %)	40,0000 % (> 38,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9702 %)	17,1429 % (> 8,5714 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80387	80387	0,00	29,52
80388	80388	0,00	28,33
80389	80389	0,00	29,91
80701	80701	0,00	23,91
80766	80766	0,00	21,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente SE (H1082)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80070-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	14000722	80459	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000720	80460	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000721	80461	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	14000721	80464	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente S...	15000555	80588	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000556 (B1)	80592	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000557	80594	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000558	80597	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente S...	15000553 (B1)	80601	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 14 364 Spektren aus insgesamt 314 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 1140 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	zu erfassen	80007	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	937201	80070	30
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	937201	80092	50
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	12401	80141	50
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	929202	80172	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	31301	80263	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	42301	80278	55
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	42301	80290	55
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	14000722	80462	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	14000720	80463	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555	80588 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555 (B1)	80589	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000555 (F2)	80590	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556	80591	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556 (B1)	80592 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000556 (F2)	80593	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557	80594 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557 (B1)	80595	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557 (F2)	80596	60

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558	80597 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558(B1)	80598	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558(F2)	80599	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553	80600	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553(B1)	80601 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000553(F2)	80602	60

- 26 036 Spektren aus insgesamt 583 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	31301	5
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	42301	2
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	120435-14	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	14000720	2
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000720	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000721	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000722	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000721/0	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	15000553	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Spurenelemente SE (H1082)	31301	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	31301	2
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	42301	3
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024012401	2
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024042301	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024929202	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	937201	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Spurenelemente SE (H1082)	937201	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	937201	2

- 1547 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 578 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.

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

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	360	0	14 364
Typ B	0	780	360	26 036
Typ C	0	8	24	1547

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 % (> 99,9087 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	68,4211 % (> 68,1579 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9711 %)	25,0000 % (> 15,6250 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80459	80459	0,00	30,61
80460	80460	0,00	32,44
80461	80461	0,00	32,06
80464	80464	0,00	32,65
80588	80588	0,00	60,06
80592	80592	0,00	51,07
80594	80594	0,00	56,33
80597	80597	0,00	66,38
80601	80601	0,00	61,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80071-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	14001767	80497	40	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	16000946	80809	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 644 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Taurin (H1084)	960201	80071	30
Hepart	Taurin (H1084)	960201	80088	50
Hepart	Taurin (H1084)	17301	80142	50
Hepart	Taurin (H1084)	600402	80216	30
Hepart	Taurin (H1084)	28001	80250	40
Hepart	Taurin (H1084)	14001767	80497 [†]	20
Hepart	Taurin (H1084)	16000947	80810	40

- 26 916 Spektren aus insgesamt 599 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Taurin (H1084)	25710	3
Unisan	Taurin (H1084)	25710	1
Unisan	Taurin (H1084)	28001	8
Unisan/Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	1
Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	2
Hepart AG	Taurin (H1084)	1294028001	1
Unisan	Taurin (H1084)	1294960201	2
Unisan	Taurin (H1084)	1294028001	1
Unisan	Taurin (H1084)	14001767/0	1
unisan	Taurin (H1084)	14001767	1

- 1558 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 584 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 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 *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	80	0	14 644
Typ B	0	105	155	26 916
Typ C	0	3	18	1558

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 % (> 99,9103 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8898 %)	40,3846 % (> 39,2308 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9765 %)	14,2857 % (≥ 0,0000 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80497	80497	0,00	70,82
80809	80809	0,00	73,11

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin B6 (H1103)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80074-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	15000279	80550	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80781	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	14001576	80798	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	960401	80074	30
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	960401	80110	50
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	938001	80192	40
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80550 [†]	20
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80781 [†]	20

- 27 016 Spektren aus insgesamt 602 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	20101	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	25711	7
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B6 (H1103)	25711	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	25711	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	14001576	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	14001576/2	1
Euro OTC	Vitamin B6 (H1103)	15000279/1	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin B6 (H1103)	15000279/0	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	15000279/2	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	1552020101	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1552025711	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B6 (H1103)	1552025711	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1554020101	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	1554025711	1
Purren Apotheke	Vitamin B6 (H1103)	1554938001	1

- 1558 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 578 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 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	120	0	14604
Typ B	0	97	63	27016
Typ C	0	13	8	1558

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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8901 %)	60,6250 % (> 58,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9765 %)	61,9048 % (> 47,6190 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80550	80550	0,00	70,00
80781	80781	0,00	73,25
80798	80798	0,00	64,99

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin C (H1104)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80009-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000200	80751	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000198	80753	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000229	80756	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000230	80760	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 124 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 859 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin C (H1104)	946901	80009	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	960901	80076	29
Hepart	Vitamin C (H1104)	946901	80112	50
Hepart	Vitamin C (H1104)	960901	80123	50
Hepart	Vitamin C (H1104)	13201	80161	50
Hepart	Vitamin C (H1104)	13202	80229	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	44501	80296	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	25020	80304	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001780	80499 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001788	80500 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001794	80501 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001797	80502 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000200	80751 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000197	80752	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000198	80753 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000199	80754	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000201	80755	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000229	80756 [†]	20
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000203	80757	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000202	80758	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000231	80759	60
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000230	80760 [†]	20

- 26 317 Spektren aus insgesamt 585 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 66 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
unisan	Vitamin C (H1104)	14001794	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001797	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000197	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000198	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000198	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000199	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000201	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000200	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000202	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000203	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000229	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000230	1
unbekannt	Vitamin C (H1104)	16000231	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	44501	7
Unisan	Vitamin C (H1104)	25020	2
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Vitamin C (H1104)	25020	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44501	3
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44501	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	44502	4
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44502	3
Fagron	Vitamin C (H1104)	44502	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	44601	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44601	2
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44602	2
Falcento	Vitamin C (H1104)	44602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin C (H1104)	73901	3
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	73901	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	74001	2
UNISAN	Vitamin C (H1104)	74001	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	74201	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin C (H1104)	1084025019	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1084025020	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	1084025020	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	1085025020	5
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1085025020	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001780/0	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001788	1

- 1513 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 566 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 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 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	600	0	14 124
Typ B	0	792	67	26 317
Typ C	0	52	14	1513

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 % (> 99,9085 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	92,2002 % (> 91,8510 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9657 %)	78,7879 % (> 74,2424 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80363	80363	0,00	52,97
80394	80394	0,00	31,74
80395	80395	0,00	29,62
80396	80396	0,00	44,68
80397	80397	0,00	28,82
80418	80418	0,00	44,76
80438	80438	0,00	54,44
80499	80499	0,00	30,67
80500	80500	0,00	32,22
80501	80501	0,00	34,13
80502	80502	0,00	49,10
80751	80751	0,00	50,05
80753	80753	0,00	53,73
80756	80756	0,00	50,99
80760	80760	0,00	50,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Vitamin E NAT (H1107)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80010-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	071601	80421	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	071701	80426	35	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001815	80512	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001821	80513	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001822	80514	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	15001558	80688	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	15001559(F2)	80690	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	15001561	80693	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	15001560(B1)	80694	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	15001557	80697	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H...	16001246	80826	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 435 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 289 Spektren aus insgesamt 311 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 1320 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	945901	80010	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	961301	80077	30
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	961301	80098	50
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17901	80117	50
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	919301	80219	30
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17701	80230	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	961301	80238	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	65001	80350	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	71501	80381	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	71501	80382	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	71501	80383	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	71501	80384	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001815	80512 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	80513 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001822	80514 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001557(B1)	80686	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001558(F2)	80687	60

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001558	80688 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001561 (B1)	80689	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001559 (F2)	80690 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001559	80691	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001561 (F2)	80692	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001561	80693 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001560 (B1)	80694 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001560 (F2)	80695	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001557 (F2)	80696	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001557	80697 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001559 (B1)	80698	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001558 (B1)	80699	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001560	80700	60

- 25 856 Spektren aus insgesamt 580 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 45 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	65001	3
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	71501	4
UNISAN	Vitamin E NAT (H1107)	71701	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	71701	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	1
Unisan 2.10.2015	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
HCK	Vitamin E NAT (H1107)	14001822/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001558	1
Unisan 02.04.2016	Vitamin E NAT (H1107)	15001558/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001659/0	1
Purren Apotheke	Vitamin E NAT (H1107)	945901	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	17901	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	25021	1
	Vitamin E NAT (H1107)	25022	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	25022	8
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	25022	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	65001	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin E NAT (H1107)	65001	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	65101	3
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094025021	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	1094025022	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	1094025021	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1095961301	1

- 1534 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 572 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 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 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	435	0	14 289
Typ B	0	1320	0	25 856
Typ C	0	45	0	1534

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 % (> 99,9086 %)	100,0000 % (> 98,6207 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	100,0000 % (> 99,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9681 %)	100,0000 % (> 86,6667 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80421	80421	0,00	18,92
80426	80426	0,00	19,14
80512	80512	0,00	21,82
80513	80513	0,00	25,25
80514	80514	0,00	20,37
80688	80688	0,00	24,56
80690	80690	0,00	23,68
80693	80693	0,00	25,57
80694	80694	0,00	23,82
80697	80697	0,00	25,57
80826	80826	0,00	19,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo Komplex) (H11...
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	05.07.2017
Berichtsnummer	80585-2017-07-05
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo Komplex) (H1109)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 (Osteo Komplex) (H1109)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	15000836	80585	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	15000836	80762	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	16000403	80778	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo Komplex) (H1109)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 320 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo Komplex) (H1109)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex ...	15000836	80585 [†]	20
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex ...	15000836	80762 [†]	20
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex ...	16000403	80778 [†]	20

- 27 116 Spektren aus insgesamt 603 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 (Osteo Komplex) (H1109)*.

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

- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (Osteo 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 (Osteo 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	120	0	14 604
Typ B	0	60	0	27 116
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo 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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8912 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80585	80585	0,00	17,67
80762	80762	0,00	27,83
80778	80778	0,00	34,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamine Komplex (H1100)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	05.07.2017
Berichtsnummer	80073-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine Komplex...	14001590	80485	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001589	80486	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001591	80487	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001276(B1)	80637	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001277(F2)	80638	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001274(B1)	80640	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001275(F2)	80642	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001277	80643	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001276(F2)	80646	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001274	80647	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	15001275	80648	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	16000957	80827	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 640 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 14 084 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 1005 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	zu erfassen	80004	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	9901	80073	30
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	9901	80091	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	966901	80109	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	923902	80214	35
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	23401	80231	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	966901	80237	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	25301	80292	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	25101	80293	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001590	80485 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	80486 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001591	80487 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001276 (B1)	80637 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001277 (F2)	80638 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001275 (B1)	80639	60
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001274 (B1)	80640 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001277 (B1)	80641	60
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001275 (F2)	80642 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001277	80643 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001274 (F2)	80644	60
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001276	80645	60
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001276 (F2)	80646 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001274	80647 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001275	80648 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000958	80828	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000959	80829	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000960	80830	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000961	80831	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000962	80832	40

- 26 171 Spektren aus insgesamt 579 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 68 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	48301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	74101	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77001	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1400159/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/1	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001276/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001277/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25101	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25201	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	4
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49202	5
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49202	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	49301	5
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49301	8
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49301	7
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	2
unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014009901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014025301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014025401	1
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	1015954801	2
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	10159548011	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	4966901	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	904006	1

- 1511 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 564 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 *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	640	0	14 084
Typ B	0	949	56	26 171
Typ C	0	63	5	1511

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 % (> 99,9085 %)	100,0000 % (> 99,0625 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8895 %)	94,4279 % (> 94,1294 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9656 %)	92,6471 % (> 88,2353 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80349	80349	0,00	50,56
80411	80411	0,00	51,01
80431	80431	0,00	50,22
80432	80432	0,00	48,64
80485	80485	0,00	48,40
80486	80486	0,00	51,97
80487	80487	0,00	50,44
80637	80637	0,00	51,01
80638	80638	0,00	52,09
80640	80640	0,00	52,15
80642	80642	0,00	50,64
80643	80643	0,00	50,61
80646	80646	0,00	50,78
80647	80647	0,00	52,24
80648	80648	0,00	50,66
80827	80827	0,00	52,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Wacholder (H1112)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80702-2017-07-05
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Wacholder (H1112)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)* 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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Wacholder (H1112)	15001004	80702	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet.
- 14 684 Spektren aus insgesamt 321 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Wacholder (H1112)	15001004	80702 [†]	20

- 27 156 Spektren aus insgesamt 604 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung 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 *Wacholder (H1112)*.
- 1579 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 590 Chargen von 60 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wacholder (H1112)* 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	14 684
Typ B	0	20	0	27 156
Typ C	0	0	0	1579

Die Substanz/Substanzgruppe *Wacholder (H1112)* 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 % (> 99,9124 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8947 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9607 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80702	80702	0,00	28,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 1.3-2017-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zink (H1110)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 05.07.2017
Berichtsnummer 80011-2017-07-05
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 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	14001803	80503	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	16000196	80761	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	16000518	80789	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 43 479 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet.
- 14 604 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Diese Proben dürfen aus Chargen stammen aus denen auch Proben für Kalibrierspektren (*Typ A*) gezogen wurden. Sie dürfen aber nicht aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammen wie die Proben, an denen die Kalibrierspektren (*Typ A*) aufgenommen wurden. Solange in der folgenden Tabelle noch Spektren aufgelistet sind, die an Material aus dem gleichen Verkaufsbehälter gewonnen wurden wie Kalibrierspektren (*Typ A*), sind sie mit einem [†] markiert.

- 430 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Zink (H1110)	949701	80011	40
Hepart	Zink (H1110)	zu erfassen	80018	40
Hepart	Zink (H1110)	991001	80100	50
Hepart	Zink (H1110)	949701	80143	50
Hepart	Zink (H1110)	593403	80227	30
Hepart	Zink (H1110)	41501	80287	40
Hepart	Zink (H1110)	991001	80294	40
Hepart	Zink (H1110)	14001753	80489	60
Hepart	Zink (H1110)	14001803	80503 [†]	20
Hepart	Zink (H1110)	16000196	80761 [†]	20
Hepart	Zink (H1110)	16000519	80790	40

- 26 746 Spektren aus insgesamt 596 Chargen von 93 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgt durch *Apo-Ident*-Kunden. Die durch den Kunden gemachten

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

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

- 54 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zink (H1110)*.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Zink (H1110)	410501	1
Hepart AG	Zink (H1110)	41501	7
Unisan	Zink (H1110)	41501	7
Unisan	Zink (H1110)	44502	1
Unisan	Zink (H1110)	991001	15
Unisan	Zink (H1110)	99101	2
Hepart AG	Zink (H1110)	1164991001	4
Unisan	Zink (H1110)	1164949701	1
Unisan	Zink (H1110)	1164991001	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Zink (H1110)	1164991001	1
Unisan	Zink (H1110)	14001753/0	1
Unisan	Zink (H1110)	14001753	1
Unisan	Zink (H1110)	14001803	3
Unisan	Zink (H1110)	14001803/1	1
Hepart AG	Zink (H1110)	991001	3
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Zink (H1110)	991001	1
unbekannt	Zink (H1110)	16000196	1
Unisan	Zink (H1110)	16000196	1

- 1525 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 579 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 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	120	0	14 604
Typ B	0	396	34	26 746
Typ C	0	31	23	1525

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 % (> 99,9096 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8896 %)	92,0930 % (> 91,3953 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9669 %)	57,4074 % (> 51,8519 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80503	80503	0,00	13,50
80761	80761	0,00	12,02
80789	80789	0,00	13,28

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

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (*Typ B*)

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 38 Chargen. Daran wurden 1589 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	Amino H Drink	683401	30	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	703603	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130506-GG1	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130513-GG2	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048501	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048402	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048401	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048001	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	048502	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	699304	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	073701	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	970001	30	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	701401	50	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG4	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG5	48	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H...	130514-GG3	40	beim Lieferant
Hepart	Omega-3-Fischölk...	30011403	30	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B	748901	60	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B	130619100	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B	735701	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B	0692701	30	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B	735701	31	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B m. ...	699308	50	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B m. ...	700208	50	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin B m. ...	706303	50	beim Lieferant
Hepart	Pflanzliche Prot...	041001	40	beim Lieferant
Hepart	Probiotic Capcon	12-01	40	beim Lieferant
Hepart	Provisan Amino V...	070201	60	beim Lieferant
Hepart	Provisan Amino V...	070301	40	beim Lieferant
Hepart	Q10-Kapseln	0609140101	30	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
Hepart	TopFlora multi f...	15001135	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn...	069001	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamine BAG (H1...	14000037	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine BAG (H1...	952201	30	beim Lieferant

Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 1 Chargen. Daran wurden 2 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin K2-Ca-Mn Komp...	69001	2

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).

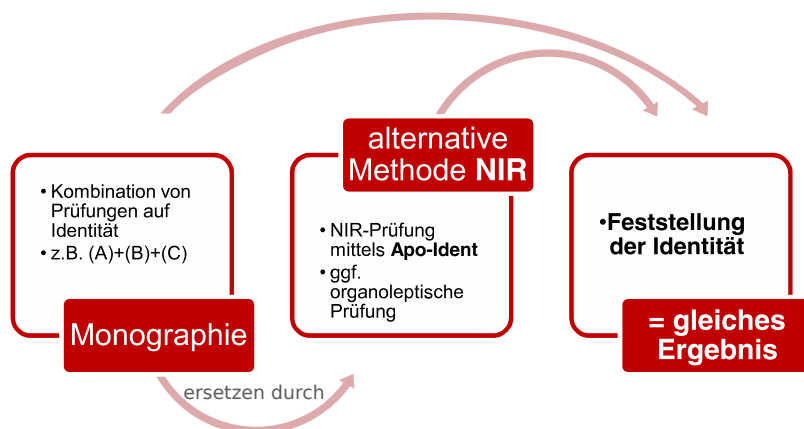


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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 ; RÖTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- a-Liponsäure (H1000), [19](#)
Acacia Gum (H1001), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Amino V Komplex (H1400), [23](#)
Aminomix NAC (H1002), [27](#)
Antibiose forte Komplex (H1115), [31](#)
Antioxidantien NAT Komplex (H1004), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Argentum (H1116), [35](#)
Arginin (H1036), *siehe* [L-Arginin \(H1036\)](#)
Aroma Orange (H1405), [39](#)
- Bioflavonoid Komplex (H1006), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Bioflavonoide (H1006), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Biotin (H1007), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
- Calcium (H1008), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Carnitin (H1038), *siehe* [L-Carnitin \(H1038\)](#)
Carnosin (H1041), *siehe* [L-Carnosin \(H1041\)](#)
Catechin-Extrakt (H1010), [43](#)
Chaga (H1011), [47](#)
Chrom (H1012), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Coenzym Q10 (H1013), [51](#)
Curcumin und Piperin (H1014), [55](#)
- Eisen (H1015), *siehe* [Eisen \(H1015\) / Kupfer \(H1032\)](#)
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [59](#)
Enzyme Komplex (H1118), [65](#)
- Folsäure (H1016), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
- Garcinia Cambogia (H1017), [69](#)
Ginkgo (H1024), [73](#)
Ginseng (H1018), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Glucosaminsulfat (H1019), [77](#)
Glutamin (H1043), *siehe* [L-Glutamin \(H1043\)](#)
Glutathion (H1020), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Glycin (H1021), [81](#)
- HCK-Gruppe I, [85](#)
HCK-Gruppe II, [93](#)
- Inositol Hexanicotinat (H1022), [105](#)
Isoflavone (H1025), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Isoleucin (H1045), *siehe* [L-Isoleucin \(H1045\)](#)
- Kalium (H1030), [109](#)
Kohlextrakt (H1121), [113](#)
Kreatin (H1031), [117](#)
Kupfer (H1032), *siehe* [Eisen \(H1015\) / Kupfer \(H1032\)](#)
- L-5-HTP (H1035), [121](#)
L-5-Hydroxytryptophan (H1035), *siehe* [L-5-HTP \(H1035\)](#)
- L-Arginin (H1036), [125](#)
L-Carnitin (H1038), [129](#)
L-Carnosin (H1041), [133](#)
L-Glutamin (H1043), [137](#)
L-Isoleucin (H1045), [141](#)
L-Leucin (H1046), [145](#)
L-Lysin (H1047), [149](#)
L-Ornithin (H1048), [153](#)
L-Phenylalanin (H1049), [157](#)
L-Prolin (H1051), [161](#)
L-Threonin (H1052), [165](#)
L-Tryptophan (H1053), [169](#)
L-Tyrosin (H1054), [173](#)
L-Valin (H1056), [177](#)
Leucin (H1046), *siehe* [L-Leucin \(H1046\)](#)
Liponsäure (a-) (H1000), *siehe* [a-Liponsäure \(H1000\)](#)
Lycopren (H1058), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Lysin (H1047), *siehe* [L-Lysin \(H1047\)](#)
- Magen Komplex (H1120), [181](#)
Magnesium (H1060), [185](#)
Melatonin (H1061), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [191](#)
MSM (H1062), *siehe* [Methylsulfonylmethan MSM \(H1062\)](#)
- Na-Chondroitinsulfat (H1065), [195](#)
- OPC Grape Seed (H1066), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Ornithin (H1048), *siehe* [L-Ornithin \(H1048\)](#)
Orthovimin Neutral Komplex (H1403), [199](#)
- PET Basis (H1503), [203](#)
PET Coenzym Q10 (H1505), [207](#)
PET Gelenke (H1501), [211](#)
PET Haut und Haare (H1504), [215](#)
PET Immunsystem (H1502), [219](#)
PET Well-Aging (H1500), [223](#)
Phenylalanin (H1049), *siehe* [L-Phenylalanin \(H1049\)](#)
Prolin (H1051), *siehe* [L-Prolin \(H1051\)](#)
Provisan Amino V Granulat (H1400), *siehe* [Amino V Komplex \(H1400\)](#)
- Rhodiola (H1064), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
- Selen (H1067), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Selenhefe (H1068), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Silymarin (H1071), [227](#)
Spurenelemente BAG (H1078), [231](#)
Spurenelemente JK (H1080), [235](#)
Spurenelemente SE (H1082), [239](#)
- Taurin (H1084), [243](#)
Threonin (H1052), *siehe* [L-Threonin \(H1052\)](#)

Tryptophan (H1053), *siehe* [L-Tryptophan \(H1053\)](#)

Tyrosin (H1054), *siehe* [L-Tyrosin \(H1054\)](#)

Valin (H1056), *siehe* [L-Valin \(H1056\)](#)

Vitamin B1 (H1101), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)

Vitamin B12 (H1102), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)

Vitamin B6 (H1103), [247](#)

Vitamin C (H1104), [251](#)

Vitamin D3 (H1105), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)

Vitamin E NAT (H1107), [257](#)

Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (Osteo
Komplex) (H1109), [263](#)

Vitamine Komplex (H1100), [267](#)

Wacholder (H1112), [273](#)

Zink (H1110), [277](#)