

Validierungsdokumentation

HCK

HiperScan GmbH

3. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Kontext dieses Dokuments	5
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	6
Validierungskonzept	7
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	7
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	10
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	11
Fazit	11
Begriffserklärung	13
Zusammenfassung	17
Validierproben	17
Ergebnis der Validierung	17
Validierungsberichte	19
a-Liponsäure (H1000)	19
Aminomix NAC (H1002)	23
Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)	29
Argentum (H1116)	33
Artischocke Extrakt (H1440)	37
Baobab (H1410)	41
Betain Hydrochlorid (H1119)	45
Bor (H1005)	49
Brokkoli (H1415)	53
Catechin-Extrakt (H1010)	57
Chaga (H1011)	61
Chiaprotein (H1431)	65
Coenzym Q10 (H1013)	69
Curcumin und Piperin (H1014)	75
Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)	79
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)	83
Enzyme Komplex (H1118)	89
Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)	93
Flohsamenschalen (H1432)	99
Garcinia Cambogia (H1017)	103
Ginkgo (H1024)	107
Glucosaminsulfat (H1019)	111
Glycin (H1021)	115
Granatapfel (H1409)	119
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	123
Hanfprotein (H1406)	127
HCK-Gruppe I	131
HCK-Gruppe II	141
Hefe Bio (H1407)	155
Histaminblock Komplex (H1117)	159
Ingwer Extrakt (H1437)	163
Inositol Hexanicotinat (H1022)	167
Kakao (H1424)	171
Kalium (H1030)	175
Karotte (H1416)	181
Kokos (H1418)	185
Kreatin (H1031)	189
Kürbiskernprotein (H1429)	193
L-5-HTP (H1035)	197

L-Arginin (H1036)	201
L-Carnitin (H1038)	205
L-Carnosin (H1041)	211
Leaky Gut Komplex (H1802)	215
Leber Niere Komplex (H1801)	219
L-Glutamin (H1043)	223
L-Isoleucin (H1045)	227
L-Leucin (H1046)	231
L-Lysin (H1047)	235
L-Ornithin (H1048)	239
L-Phenylalanin (H1049)	243
L-Threonin (H1052)	247
L-Tryptophan (H1053)	251
L-Tyrosin (H1054)	255
Lupinprotein Komplex (H1427)	259
L-Valin (H1056)	263
Magen Komplex (H1120)	267
Magnesium (H1060)	271
Methylsulfonylmethan MSM (H1062)	277
Na-Chondroitinsulfat (H1065)	281
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	285
PET Basis (H1503)	289
PET Coenzym Q10 (H1505)	293
PET Gelenke (H1501)	297
PET Haut und Haare (H1504)	301
PET Immunsystem (H1502)	305
PET Well-Aging (H1500)	309
Prolin (L-) NF (H1050)	313
Rote Bete (H1414)	317
Safran Blüten (H1435)	321
Safran Griffel (H1434)	325
Silicium (H1070)	329
Silymarin (H1071)	333
Sonnenblumenkernprotein (H1430)	337
Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)	341
Spurenelemente JK (H1080)	345
Spurenelemente SE (H1082)	351
Taurin (H1084)	357
Vitamin B6 (H1103)	361
Vitamin C (H1104)	365
Vitamin E NAT (H1107)	371
Vitamine Komplex (H1100)	377
Walnussblatt Extrakt (H1114)	383
Anhang	387
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	387
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	389
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	391
Anforderungen an die Validierung	393
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	394
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	395
Literatur	397
Index	399

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.

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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 Kernaussage dieses Validierungsberichts ist, dass für jeden Datenbankeintrag folgende Kriterien erfüllt sein müssen, damit *Apo-Ident* eine Prüfung auf Identität mittels NIR für die entsprechende Substanz/Substanzgruppe anbietet:

- 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.: Bezugquellennachweis 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 (*Typ A*), weitere Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden (*Typ B*), und Spektren aus dem Feld (*Typ C*) 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*).
- In die Validierung mit Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden, müssen Spektren von mindestens einer unabhängigen Probe eingehen, d.h. Spektren aus einer Charge, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Darüberhinaus müssen die Spektren vom *Typ A* und *Typ B* von mindestens drei unterschiedlichen Chargen stammen.
- In den Aufbau der Datenbank und in die Validierung dürfen zusätzlich Spektren von Substanzen eingehen, für die keine Prüfung auf Identität mittels NIR angeboten wird. Dies dient der sicheren Abgrenzung gegenüber diesen Substanzen.

- Für jede einzelne Substanz ist die eindeutige Identifizierbarkeit durch *Apo-Ident* und die Abgrenzung gegen alle anderen Substanzen der Datenbank belegt, sofern keine Substanzgruppe angegeben ist. Im Falle von Substanzgruppen ist das Ergebnis mehrdeutig: Die Abgrenzung gegen alle nicht zur Gruppe gehörenden Substanzen ist belegt. Die Substanz wird als Mitglied dieser Gruppe identifiziert. Innerhalb der Substanzgruppe kann jedoch nicht sicher zugeordnet werden, um welche Substanz es sich handelt.
- Die Kriterien für eindeutige Identifizierbarkeit sind eine **Spezifität** von 100 % (**Richtig-Negativ-Rate**) und ein Mindestabstand in der Distanzmatrix. Siehe 2. d) unter **Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen**.

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 sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf 9 festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.
- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.

f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:

- Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
- Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
- Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist. Die Zweite-Stufe-Modelle sind im Anhang [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#) dokumentiert.

g) 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, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind. Proben gelten dann als unabhängig, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben noch als unabhängig, wenn der Probenzug unabhängig erfolgte, d.h. wenn sie aus einem anderen Verkaufsbehälter stammten.)
- c) *Typ C*: Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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.

In Aufbau und Validierung der Substanzklasse *HCK* gehen alle Chargen des Herstellers ein. Die zu erwartende Variation ist also auch bei weniger als drei Chargen in Aufbau und Validierung abgebildet.

Für die Substanzklasse **PhytoComm** (TCM-Granulate des Herstellers *PhytoComm*) werden Spektren aller verwendbaren Chargen durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die Datenbank ein. Die Firma *PhytoComm* organisiert die Prüfungen selbst und bewahrt die Prüfzertifikate auf.

Für die Klasse *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 Validierungsspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

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

Das positive Ergebnis der Prüfung auf Identität mittels Apo-Ident stellt fest, dass das Proben-spektrum mit einer Charge des angegebenen Granulats des Lieferanten *PhytoComm* übereinstimmt, dabei sind alle verwendbaren Chargen des Lieferanten bekannt.

Die Klasse *PhytoComm* erlaubt nur die Bestätigung von Chargen, die in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Folglich kann es keine Validierspektren von anderen Chargen geben. Das Kriterium lautet deshalb, dass von jeder Charge zwei Proben (aus verschiedenen Verkaufsbehältern) vorliegen müssen, eine für den Aufbau der Datenbank (*Typ A*) und eine für die Validierung (*Typ B*).

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

In Substanzklassen sind die Substanzen des *IdentModuls* organisiert. Die Substanzklassen sind voneinander unabhängige Substanz-Datenbanken, die größtenteils auch unabhängig voneinander abonniert werden können. Zum einen werden in den Substanzklassen die flüssigen und halbfesten Substanzen von den festen Pulvern getrennt, weil sie gegen unterschiedliche Referenzen gemessen werden und deshalb die Spektren nicht vergleichbar sind. Zum anderen werden z.B. die Arzneibuch-Substanzen getrennt von der hersteller-spezifischen Datenbank *PhytoComm* 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 *PhytoComm* weder von *Huang Qi*-Granulat der Firma *HerbaSinica* 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 Punktes (Abbildung eines Spektrums) $\vec{y}$ im n -dimensionalen Hauptkomponentenraum zum Erwartungswert einer n -dimensionalen Verteilung $\mathbf{X}$ ergibt sich dann zu

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

[13]. Dabei entspricht m der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und n der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren). $\vec{\mathbf{X}}$ 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].

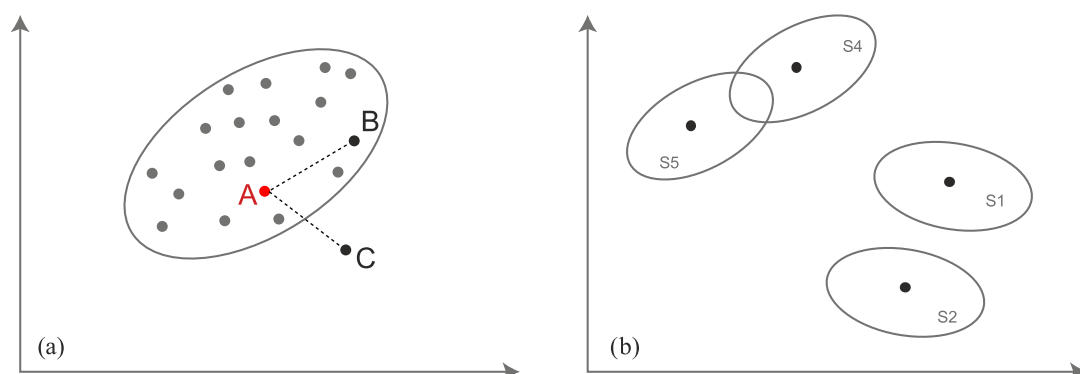


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

Als Probe (mit eigener Proben-ID) gilt die Substanz in einer Verkaufsverpackung. Mehrfache Entnahmen von Substanz aus der selben Verkaufsverpackung werden unter der gleichen Proben-ID geführt. (Der Zusatz „SI“ ist nicht Teil der Proben-ID.) Mehrere Proben können der gleichen Charge entstammen. Als „unabhängig“ werden Proben bezeichnet, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben aus verschiedenen Verkaufsverpackungen bereits als unabhängig.) Bei der Angabe der Validierspektren wird jetzt immer auch die Anzahl der Chargen genannt, aus denen unabhängige Proben für die Validierung vorliegen (sowohl für den *Typ B* als auch für den *Typ C*).

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 selben 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 41 472 Spektren von 1433 verschiedenen Chargen von insgesamt 121 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	116	412	18 111

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 18 111 Spektren von 412 Chargen von 116 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	99	544	21 534

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 21 534 Spektren von 544 Chargen von 99 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	63	835	1827

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 1827 Spektren von 835 Chargen von 63 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	18 071	40	1 466 991
Typ B	0	20 601	553	1 744 581
Typ C	0	1444	374	147 995

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 02 %)	99,847 56 % (> 99,807 36 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,998 56 %)	93,550 30 % (> 93,499 26 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,982 91 %)	71,597 08 % (> 71,323 74 %)

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	a-Liponsäure (H1000)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80022-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	58	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 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 218 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 17 893 Spektren aus insgesamt 405 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	066601	80369	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
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250	81017	40

- 21 134 Spektren aus insgesamt 533 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wur-

[†]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.

den durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	993101	2
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	1313025701	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	25701	6
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	1312993101	1
unisan	a-Liponsäure (H1000)	H100031	1
unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	a-Liponsäure (H1000)	25701	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
UNISAN	a-Liponsäure (H1000)	14001726	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	14000497	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	14000497/1	1
Th. Geyer	a-Liponsäure (H1000)	15001526/0	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	66601	2
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	150001526/2	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	15001526/2	3

- 1795 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 815 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	218	0	17 893
Typ B	0	383	17	21 134
Typ C	0	32	0	1795

Die Substanz/Substanzgruppe *α -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 % (> 99,9190 %)	100,0000 % (> 97,2477 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8806 %)	95,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5948 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

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
80482	80482	0,00	75,04
80321	80321	0,00	55,82
80491	80491	0,00	55,76
80681	80681	0,00	57,35
80682	80682	0,00	56,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Aminomix NAC (H1002)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80003-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Aminomix NAC (H1...	14000258	80444	40	beim Lieferant
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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 17 691 Spektren aus insgesamt 401 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 900 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	14000259	80408	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	041401	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000771	80937	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000770	80947	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000769	80948	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000768	80949	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000767	80950	40
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000766	80951	40

- 20634 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	971701	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19101	1
Unisan/Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41401	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41402	4
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	2
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41401	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000258	3
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	140000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000295/0	3
unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000297	1
unisan	Aminomix NAC (H1002)		1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	15000320	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000320	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	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	2
Unisan 02.04.2016	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000298/0	1
Euro OTC	Aminomix NAC (H1002)	16001017/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	165001017/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	16001017/0	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	16001452	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	16001552/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	16001453/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	16001453/0	1
HCK	Aminomix NAC (H1002)	16001453	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	17000766	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000766	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	17000766/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	18001998/0	1

- 1783 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 808 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	17 691
Typ B	0	887	13	20 634
Typ C	0	31	13	1783

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 % (> 99,9188 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	98,5556 % (> 98,2222 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5923 %)	70,4545 % (> 63,6364 %)

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
80538	80538	0,00	31,56
80544	80544	0,00	32,24
80545	80545	0,00	29,26
80546	80546	0,00	32,14
80549	80549	0,00	30,79
80312	80312	0,00	34,28
80444	80444	0,00	25,45
80314	80314	0,00	31,47
80447	80447	0,00	22,80
80407	80407	0,00	31,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite...
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80675-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803);
Aetheroleum Komplex (H1115); Antibiose forte Komplex (H1115); Antibiose mite Komplex (H1113);
Pathogene Komplex (H1803)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:
keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antibiose forte ...	15001169	80675	40	beim Lieferant
Hepart	Antibiose mite K...	16001074	80900	40	beim Lieferant
Hepart	Antibiose mite K...	16001073	80903	40	beim Lieferant
Hepart	Antibiose forte ...	17001137	80912	40	beim Lieferant
Hepart	Pathogene Komple...	18000637	81038	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 17 911 Spektren aus insgesamt 405 Chargen von 113 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Antibiose forte Komplex (H11...	15001169	80675 [†]	20
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001073(B2)	80898	40
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001074(B2)	80899	40
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001074(B1)	80901	40
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001073(B1)	80902	40
Hepart	Antibiose forte Komplex (H11...	17001151	81019	40
Hepart	Antibiose forte Komplex (H11...	19000078	81152	40

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

- 21 274 Spektren aus insgesamt 536 Chargen von 97 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* 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) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* 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	17 911
Typ B	0	220	40	21 274
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* 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 % (> 99,9191 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8807 %)	84,6154 % (> 83,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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
81038	81038	0,00	23,11
80900	80900	0,00	19,14
80903	80903	0,00	29,80
80675	80675	0,00	140,34
80912	80912	0,00	101,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argentum (H1116)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80674-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Argentum (H1116)	16001077	80890	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 21 514 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	80	0	18 031
Typ B	0	20	0	21 514
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8863 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80890	80890	0,00	18,89
80674	80674	0,00	13,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Artischocke Extrakt (H1440)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81088-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Artischocke Extrakt (H1440)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Artischocke Extr...	18001094	81088	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Artischocke Extrakt (H1440)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Artischocke Extrakt (H1440)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Artischocke Extrakt (H1440)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81088	81088	0,00	17,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Baobab (H1410)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80921-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Baobab (H1410)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Baobab (H1410)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Baobab (H1410)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Baobab (H1410)	16001158	80921	40	beim Lieferant
Hepart	Baobab (H1410)	18000501/0	81158	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Baobab (H1410)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Baobab (H1410)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Baobab (H1410)	17001785/0	81003	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Baobab (H1410)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Baobab (H1410)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Baobab (H1410)* 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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Baobab (H1410)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80921	80921	0,00	21,13
81158	81158	0,00	14,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betain Hydrochlorid (H1119)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80926-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betain Hydrochlorid (H1119)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Betain Hydrochlo...	17000829	80926	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Betain Hydrochlorid (H1119)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betain Hydrochlorid (H1119)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80926	80926	0,00	51,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bor (H1005)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81119-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bor (H1005)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bor (H1005)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bor (H1005)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Bor (H1005)	17000827/1	81119	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Bor (H1005)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bor (H1005)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Bor (H1005)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Bor (H1005)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bor (H1005)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Bor (H1005)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81119	81119	0,00	11,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Brokkoli (H1415)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81098-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Brokkoli (H1415)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1415)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1415)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Brokkoli (H1415)	18001334	81098	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1415)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1415)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Brokkoli (H1415)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Brokkoli (H1415)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Brokkoli (H1415)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1415)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81098	81098	0,00	21,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Catechin-Extrakt (H1010)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80031-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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
Hepart	Catechin-Extrakt...	18001420	81144	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 831 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	80555 [†]	20
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	80872	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 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 Verkaufsbehälter 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	1574018601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571681501	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	25702	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	2
Unisan/Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62801	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206/2	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206/2	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/0	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/2	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	115000206/5	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409	1

- 1805 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 815 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	280	0	17 831
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	10	12	1805

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5989 %)	45,4545 % (> 31,8182 %)

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
80849	80849	0,00	31,57
80338	80338	0,00	32,55
80340	80340	0,00	20,45
80339	80339	0,00	37,25
80880	80880	0,00	29,35
80555	80555	0,00	36,41
81144	81144	0,00	42,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chaga (H1011)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80032-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Chaga (H1011)	17001560	80952	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Chaga (H1011)	14001688	80493 [†]	20
Hepart	Chaga (H1011)	16000235	80763	60

- 21 454 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 6 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Chaga (H1011)	64001	2
Purren Apotheke	Chaga (H1011)	1514675601	1
Unisan/Hepart AG	Chaga (H1011)	46701	1
Unisan	Chaga (H1011)	14001688	1
Unisan	Chaga (H1011)	16000235	1

- 1821 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 824 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	17 951
Typ B	0	80	0	21 454
Typ C	0	6	0	1821

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6340 %)	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	95,63
80952	80952	0,00	32,22
80493	80493	0,00	41,02
80825	80825	0,00	33,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chiaprotein (H1431)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81009-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Chiaprotein (H1431)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Chiaprotein (H14...	17001729	81009	40	beim Lieferant
Hepart	Chiaprotein (H14...	19000342/0	81157	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Chiaprotein (H1431)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chiaprotein (H1431)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chiaprotein (H1431)* 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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81009	81009	0,00	42,63
81157	81157	0,00	32,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Coenzym Q10 (H1013)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80015-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	16000402/0	80794	40	beim Lieferant
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
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	18000792/0	81048	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H10...	18000806	81049	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 751 Spektren aus insgesamt 404 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

[†]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.

- 21 414 Spektren aus insgesamt 540 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 58 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	992501	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	15601	4
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	15601	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	H101311	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Coenzym Q10 (H1013)	15601	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	5
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	4
UNISAN	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	2
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
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16000402	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16001598	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/1	1
HCK	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/1	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001599	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16001599	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16001599/1	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16001599/2	12

- 1769 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 812 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	360	0	17 751
Typ B	0	120	0	21 414
Typ C	0	42	16	1769

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8813 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5907 %)	72,4138 % (> 67,2414 %)

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	27,90
80850	80850	0,00	21,96
80484	80484	0,00	26,20
80854	80854	0,00	23,83
80587	80587	0,00	43,19
81048	81048	0,00	31,26
81049	81049	0,00	38,63
80881	80881	0,00	35,68
80794	80794	0,00	27,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Curcumin und Piperin (H1014)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80034-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	17000258	80883	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 991 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	15001589	80705 [†]	20
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	16000369	80796	40
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	18001688	81128	40
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	18001687	81129	40

- 21 394 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	1534002201	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	4
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	2
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	15001589	1
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	1017	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017/6	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	17000259	1
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000259/0	1
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000258	2

- 1807 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 819 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	120	0	17 991
Typ B	0	139	1	21 394
Typ C	0	8	12	1807

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 % (> 99,9194 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8811 %)	99,2857 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6002 %)	40,0000 % (> 25,0000 %)

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
80475	80475	0,00	40,36
80705	80705	0,00	40,21
80883	80883	0,00	37,62

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80702-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112); Detox Komplex (H1111); Wacholder (H1112)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Wacholder (H1112)	15001004	80702	40	beim Lieferant
Hepart	Wacholder (H1112)	16000683	80891	40	beim Lieferant
Hepart	Detox Komplex (H...	16001075(MM)	80894	40	beim Lieferant
Hepart	Detox Komplex (H...	16001076	80895	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111)* / *Wacholder (H1112)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 114 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111)* / *Wacholder (H1112)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Wacholder (H1112)	15001004	80702 [†]	20
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001075 (Nr. 5-7)	80892	40
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001075 (Nr. 1-4)	80893	40

- 21 434 Spektren aus insgesamt 540 Chargen von 97 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Detox Komplex (H1111)* / *Wacholder (H1112)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Detox Komplex (H1111)* / *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 *Detox Komplex (H1111)* / *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	160	0	17 951
Typ B	0	100	0	21 434
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111)* / *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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8815 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80891	80891	0,00	33,41
80894	80894	0,00	20,17
80895	80895	0,00	21,39
80702	80702	0,00	25,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80341-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	80536	40	beim Lieferant
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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 751 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 114 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 460 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80413	40
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80510 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80511 [†]	20
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	80536 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	040901	80568 [†]	20
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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Eisen (H1015)	15001258(F2)	80652	60
Hepart	Eisen (H1015)	15001259	80653 [†]	20
Hepart	Eisen (H1015)	15001258(B1)	80654	60
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/5	80875	40
Hepart	Eisen (H1015)	17000279	80917	40

- 21 074 Spektren aus insgesamt 532 Chargen von 97 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 70 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544007901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	7901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	46401	2
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544046401	1
Unisan	Kupfer (H1032)	1542933901	1
Caelo	Kupfer (H1032)	933901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	46401	1
Unisan	Kupfer (H1032)	933901	1
Unisan/Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	130415-K1	1
Unisan	Kupfer (H1032)	13041501	5
Unisan	Kupfer (H1032)	15000211/0	1
Unisan	Kupfer (H1032)	15000211	1
Hepart	Kupfer (H1032)	150002117	1
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/5	1
Unisan	Eisen (H1015)	998701	6
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Eisen (H1015)	1114998701	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114603206	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114998701	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114998701	3
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114040901	2
Unisan	Eisen (H1015)	40901	9
Unisan	Eisen (H1015)	1114040901	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/Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	3
UNISAN	Eisen (H1015)	14000285	1
Unisan	Eisen (H1015)	14000285	1
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/1	2
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/5	1
Unisan 11.08.2105	Eisen (H1015)	14000285/2	1
Unisan 2.10.2015	Eisen (H1015)	14000285/3	2
Unisan	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Unisan 02.04.2016	Eisen (H1015)	15001258/0	1
HCK	Eisen (H1015)	15001258/1	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001259	2
HCK	Eisen (H1015)	1259	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001258/2	2
Hepart	Eisen (H1015)	15001258	2
Hepart	Eisen (H1015)	15001259/2	1

- 1757 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 800 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / 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	360	0	17 751
Typ B	0	455	5	21 074
Typ C	0	67	3	1757

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8805 %)	98,9130 % (> 98,2609 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5898 %)	95,7143 % (> 91,4286 %)

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
80569	80569	0,00	20,95
80650	80650	0,00	12,74
80651	80651	0,00	12,59
80653	80653	0,00	12,77
80341	80341	0,00	40,88
80536	80536	0,00	34,49
80510	80510	0,00	20,15
80511	80511	0,00	19,99
80568	80568	0,00	17,89

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Enzyme Komplex (H1118)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80665-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Enzyme Komplex (H1118)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

- 21 514 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 Verkaufsbehältnis 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 *Enzyme Komplex (H1118)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 071
Typ B	0	20	0	21 513
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8870 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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	21,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H...
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80749-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400); Amino V Komplex (H1400); Erbsprotein Komplex (H1428)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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
Hepart	Amino V Komplex ...	18000194	80995	40	beim Lieferant
Hepart	Erbsprotein Komp...	17001708	81006	40	beim Lieferant
Hepart	Erbsprotein Komp...	17001707	81007	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex ...	18000803	81051	40	beim Lieferant
Hepart	Erbsprotein Komp...	18001019	81075	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 17 671 Spektren aus insgesamt 399 Chargen von 114 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1040 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366	80884	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000192	80996	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	17001819	80997	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000195	80998	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000193	80999	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000822	81052	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000823	81053	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000824	81054	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000825	81066	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000826	81067	40
Hepart	Erbsprotein Komplex (H1428)	18001020	81076	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001324	81100	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001328	81101	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001675	81122	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001674	81123	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001575	81124	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001676	81125	60

- 20 494 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 97 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *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 *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der

[†]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.

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	17 671
Typ B	0	1040	0	20 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *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 % (> 99,9188 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	100,0000 % (> 99,4231 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80862	80862	0,00	19,78
80749	80749	0,00	21,35
80750	80750	0,00	21,55
80820	80820	0,00	22,21
80821	80821	0,00	22,60
80995	80995	0,00	20,43
81051	81051	0,00	20,48
80885	80885	0,00	20,86
81006	81006	0,00	18,24
81075	81075	0,00	19,16
81007	81007	0,00	19,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Flohsamenschalen (H1432)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81012-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Flohsamenschalen (H1432)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1432)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1432)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Flohsamenschalen...	17001728	81012	40	beim Lieferant
Hepart	Flohsamenschalen...	19000338/0	81161	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1432)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1432)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Flohsamenschalen (H1432)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Flohsamenschalen (H1432)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Flohsamenschalen (H1432)* 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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1432)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81012	81012	0,00	33,02
81161	81161	0,00	39,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Garcinia Cambogia (H1017)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80037-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Garcinia Cambogi...	15001048(F2)	80660	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	17000873	80956	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogi...	18001849	81150	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 17 871 Spektren aus insgesamt 405 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 21 374 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wur-

[†]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.

den durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia (H1017)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	1
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	1
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	7401	2
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	56601	1
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	16001252/1	1
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	16001252/0	1
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	17000873	1

- 1819 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 823 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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	240	0	17 871
Typ B	0	160	0	21 374
Typ C	0	4	4	1819

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 % (> 99,9190 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8810 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6219 %)	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
80956	80956	0,00	24,17
80346	80346	0,00	42,96
80477	80477	0,00	38,45
80490	80490	0,00	18,04
80660	80660	0,00	20,06
81150	81150	0,00	30,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ginkgo (H1024)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80391-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038(F3)	80657	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	15001038	80658	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	17001832	81005	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo (H1024)	18001386	81133	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 17 791 Spektren aus insgesamt 404 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ginkgo (H1024)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

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
Hepart	Ginkgo (H1024)	18001110	81072	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.

- 21 374 Spektren aus insgesamt 538 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Ginkgo (H1024)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Ginkgo (H1024)	15001038	1
Hepart AG	Ginkgo (H1024)	15001039/1	1
Unisan	Ginkgo (H1024)	15001039/1	1
Hepart	Ginkgo (H1024)	17001832	1
Hepart	Ginkgo (H1024)	150010391	1
Hepart	Ginkgo (H1024)	18001110	1

- 1821 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 824 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	40	17 791
Typ B	0	160	0	21 374
Typ C	0	6	0	1821

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 % (> 99,9189 %)	87,5000 % (> 86,5625 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8810 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6340 %)	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	29,61
80476	80476	0,00	28,28
80657	80657	0,00	28,89
80658	80658	0,00	36,35
81133	81133	0,00	26,05
80656	80656	0,00	14,86
81005	81005	0,00	11,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucosaminsulfat (H1019)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80094-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 931 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	034001	80454	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073	80877	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17001387	80954	40
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17001245	80955	40

- 21 374 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1823954901	2
Unisan/Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1822038001	1
UNISAN	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	75401	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073/0	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	16000948	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17001245	2

- 1810 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 931
Typ B	0	120	40	21 374
Typ C	0	9	8	1810

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 % (> 99,9191 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8810 %)	75,0000 % (> 73,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6028 %)	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
80319	80319	0,00	100,55
80362	80362	0,00	98,06
80402	80402	0,00	79,86
80812	80812	0,00	73,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin (H1021)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80168-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Glycin (H1021)	16000239	80764	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	16000238	80765	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	16000933	80805	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	18000449	81027	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 831 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	Glycin (H1021)	17001658	80981	40
Hepart	Glycin (H1021)	17001660	80982	40
Hepart	Glycin (H1021)	18000451/0	81028	40

[†]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*

- 21 254 Spektren aus insgesamt 535 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Glycin (H1021)	1803028101	1
Unisan/Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glycin (H1021)	28101	1
Unisan	Glycin (H1021)	28101	2
Hepart AG	Glycin (H1021)	75501	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	14001730/2	1
Unisan	Glycin (H1021)	14001730	1
Euro OTC	Glycin (H1021)	16000239/0	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	16000239/0	1
Unisan	Glycin (H1021)	16000933	2
HCK	Glycin (H1021)		1
Hepart	Glycin (H1021)	17001660/0	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	17001660/1	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	18000449/0	1

- 1808 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 818 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

zuzurechnen.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	17 831
Typ B	0	280	0	21 254
Typ C	0	17	2	1808

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8807 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6010 %)	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	87,65
80436	80436	0,00	90,93
80764	80764	0,00	91,72
80765	80765	0,00	87,26
80494	80494	0,00	82,03
80805	80805	0,00	85,79
81027	81027	0,00	88,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Granatapfel (H1409)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81035-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Granatapfel (H1409)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Granatapfel (H14...	18000566/0	81035	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Granatapfel (H1409)	18001310	81086	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Granatapfel (H1409)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Granatapfel (H1409)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Granatapfel (H1409)* 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	18 071
Typ B	0	35	5	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	87,5000 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81035	81035	0,00	23,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Grüner Kaffee Extrakt (H1433)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	81037-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Grüner Kaffee Extrakt (H1433)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Grüner Kaffee Ex...	18000368	81037	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81037	81037	0,00	23,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hanfprotein (H1406)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81099-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hanfprotein (H1406)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Hanfprotein (H14...	18001330	81099	40	beim Lieferant
Hepart	Hanfprotein (H14...	18001679	81134	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Hanfprotein (H1406)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hanfprotein (H1406)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hanfprotein (H1406)* 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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81099	81099	0,00	29,40
81134	81134	0,00	31,30

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	HCK-Gruppe I
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80331-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe I; Acacia Gum (H1001); Biotin (H1007); Chrom (H1012); Eibisch Extrakt (H1439); Enzian Extrakt (H1438); Folsäure (H1016); Ginseng (H1018); Konjak (H1426); Lycoplen (H1058); Selen (H1067); Selenhefe (H1068); Vitamin B12 (H1102); Vitamin D3 (H1105); Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	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	Biotin (H1007)	029601	80385	30	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	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	beim Lieferant
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
Hepart	Vitamin K2 (75µg...	16001559	80874	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H11...	17000277	80910	40	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	17000619	80913	40	beim Lieferant
Hepart	Konjak (H1426)	17000837	80927	40	beim Lieferant
Hepart	Acacia Gum (H1001)	16000363/2	81013	40	beim Lieferant
Hepart	Selenhefe (H1068)	16001450/1	81014	40	beim Lieferant
Hepart	Lycopen (H1058)	17000619/0	81024	40	beim Lieferant
Hepart	Selen (H1067)	18000578	81025	40	beim Lieferant
Hepart	Eibisch Extrakt ...	18001095	81091	40	beim Lieferant
Hepart	Enzian Extrakt (...)	18001096	81092	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2 (75µg...	18001656	81126	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001951	81130	40	beim Lieferant
Hepart	Konjak (H1426)	19000132	81153	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1850 Spektren von 46 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 41 verschiedenen Chargen.

- 16 261 Spektren aus insgesamt 369 Chargen von 102 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 905 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Chrom (H1012)	977201	80033	15
Hepart	Biotin (H1007)	029601	80385 [†]	10
Hepart	Ginseng (H1018)	067801	80403	40
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
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)	065501	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
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276	80911	40
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	17000874	80959	40
Hepart	Konjak (H1426)	17000846	80985	40
Hepart	Selen (H1067)	18000422	81026	40
Hepart	Selen (H1067)	18001021	81078	40
Hepart	Selen (H1067)	18001022	81079	40
Hepart	Ginseng (H1018)	17000285	81103	40
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656	81126 [†]	20
Hepart	Chrom (H1012)	18002076	81148	40

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem

- 20 629 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 90 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 343 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 100 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1061025017	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	3
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	26401	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	25017	5
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	25017	4
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	3441377	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301	5
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301/2	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	15000993	4
HCK	Vitamin B12 (H1102)	15000993/0	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	15000993/0	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	15000993/3	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000276	2
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	17000276/0	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Acacia Gum (H1001)	1211622002	2
Hepart AG	Acacia Gum (H1001)	1211728201	2
Hepart AG	Acacia Gum (H1001)	728201	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Acacia Gum (H1001)	728201	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Acacia Gum (H1001)	1211728201	1
Hepart	Acacia Gum (H1001)	728201	2
Unisan	Acacia Gum (H1001)	16000363/0	1
Unisan	Biotin (H1007)	983601	1
Ichthyol Gesellschaft C...	Biotin (H1007)	1591983601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Biotin (H1007)	1592029603	1
Unisan	Biotin (H1007)	29603	3
Hepart AG	Biotin (H1007)	1592029603	3
Hepart AG	Biotin (H1007)	29603	3
Unisan	Biotin (H1007)	1591983601	1
Unisan	Biotin (H1007)	29601	2
Hepart AG	Biotin (H1007)	29601	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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)	14000862	2
Unisan	Biotin (H1007)	14000862/2	2
Unisan	Biotin (H1007)	15000735/0	1
Unisan	Biotin (H1007)	16001396	3
Unisan	Biotin (H1007)	15000735	2
Unisan	Biotin (H1007)	15000735/5	1
Unisan	Biotin (H1007)	16001396/0	1
Hepart	Biotin (H1007)	14000862/4	2
Unisan	Chrom (H1012)	1581977201	1
Unisan	Chrom (H1012)	1582977201	1
Unisan	Chrom (H1012)	977201	3
Fagron	Chrom (H1012)	1582977201	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Chrom (H1012)	977201	2
Hepart AG	Chrom (H1012)	977201	5
UNISAN	Chrom (H1012)	14000429	4
Unisan	Chrom (H1012)	14000429	2
unisan	Chrom (H1012)		2
Hepart AG	Chrom (H1012)	H101221	1
Falcento	Chrom (H1012)	16000520	4
Unisan	Chrom (H1012)	16000520/0	1
Hepart AG	Chrom (H1012)	14000429/4	1
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/3	3
Hepart	Chrom (H1012)	160005203	1
Hepart AG	Chrom (H1012)	16000520/7	4
Hepart	Chrom (H1012)	16000520	1
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/8	5
Unisan	Folsäure (H1016)	1613977701	2
Unisan	Folsäure (H1016)	30201	7
Unisan	Folsäure (H1016)	977701	2
Hepart AG	Folsäure (H1016)	1613030201	4
Unisan	Folsäure (H1016)	1613030201	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Folsäure (H1016)	52301	2
Hepart AG	Folsäure (H1016)	52301	3
Unisan	Folsäure (H1016)	52301	5
Unisan/Hepart AG	Folsäure (H1016)	30201	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Folsäure (H1016)	1611030201	1
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Folsäure (H1016)	30201	1
Unisan	Folsäure (H1016)	H101621	1
Unisan	Folsäure (H1016)	14000638	3
Unisan	Folsäure (H1016)	14000639/1	2
Hepart AG	Folsäure (H1016)	15000125	1
Unisan	Folsäure (H1016)	16000931	2
Hepart AG	Folsäure (H1016)	16000931	1
Unisan	Folsäure (H1016)	16001098	3
Hepart AG	Folsäure (H1016)	16001098	1
Unisan	Folsäure (H1016)	18000337	2
Unisan/Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Unisan	Ginseng (H1018)	38802	2
Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Unisan	Ginseng (H1018)	67801	2
UNISAN	Ginseng (H1018)	67801	1
Unisan	Ginseng (H1018)	14002047/1	1
Euro OTC	Ginseng (H1018)	15001047/0	1
HCK	Ginseng (H1018)	14002047	1
Hepart AG	Ginseng (H1018)	15001047	1
Unisan	Ginseng (H1018)	14002047/2	1
Hepart AG	Ginseng (H1018)	17000285/0	1
Unisan	Ginseng (H1018)	17000285	2
Hepart	Ginseng (H1018)	18000794/0	1
Unisan	Lycopen (H1058)	4501	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Lycopen (H1058)	47301	2
Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Unisan/Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Unisan	Lycopen (H1058)	53501	7
Hepart AG	Lycopen (H1058)	53501	1
Unisan	Lycopen (H1058)	H105811	1
Unisan	Lycopen (H1058)	14000803	1
Unisan	Lycopen (H1058)	53501/7	1
Hepart	Lycopen (H1058)	17000619	1
HCK	Lycopen (H1058)	17000619/0	1
HCK	Lycopen (H1058)	17000619	1
Unisan	Lycopen (H1058)	17000619/0	1
Unisan	Selen (H1067)	1144010201	1
Unisan	Selen (H1067)	10201	10
Hepart AG	Selen (H1067)	1144010201	3
Hedinger	Selen (H1067)	10201	9
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Selen (H1067)	1144010201	1
Unisan	Selen (H1067)	1144933301	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Selen (H1067)	10201	1
Unisan	Selen (H1067)	65701	4
Unisan	Selen (H1067)	65601	3
Hepart AG	Selen (H1067)	65701	1
UNISAN	Selen (H1067)	65601	3
UNISAN	Selen (H1067)	65501	1
Unisan	Selen (H1067)	65601/1	1
Unisan	Selen (H1067)	65601/2	1
Unisan	Selen (H1067)	65501	1
Unisan	Selen (H1067)	65501/2	1
Hepart AG	Selen (H1067)	933301	1
Unisan	Selen (H1067)	15000157	3
Unisan	Selen (H1067)	15000158/0	1
Hepart AG	Selen (H1067)	15000157/1	1
Unisan	Selen (H1067)	15000158	1
Hepart AG	Selen (H1067)	15000158/0	1
Unisan	Selen (H1067)	15000159	1
Hepart	Selen (H1067)	15000158/1	1
Hepart	Selen (H1067)	15000158	1
Unisan	Selen (H1067)	16001349	1
Hepart	Selen (H1067)	16001349/0	2
Hepart	Selen (H1067)	160013497/0	1
Hepart AG	Selen (H1067)	16001350/0	15
Unisan	Selenhefe (H1068)	9001	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	25709	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	16001450/0	1
Hepart	Selenhefe (H1068)	71901	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3 (H1105)	1336008101	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	8101	7
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335959601	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008108	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	2
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	1
HCK	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	64801	4
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	64801	5
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin D3 (H1105)	64801	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	Vitamin D3 (H1105)	63701	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	63701	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	63701	4
Fagron	Vitamin D3 (H1105)	63701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
UNISAN	Vitamin D3 (H1105)	63601	1
UNISAN	Vitamin D3 (H1105)	14000481	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481/2	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490/0	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490	4
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	15000490/2	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490/5	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16000952	2
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	16001212/0	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	16000952/1	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16001212	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16001212/1	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	17000874	2

- 1484 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 712 Chargen von 53 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 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	1850	0	16 261
Typ B	0	900	5	20 577
Typ C	0	317	26	1483

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 % (> 99,9187 %)	100,0000 % (> 99,6757 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8836 %)	99,4475 % (> 99,1160 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,7315 %)	92,4198 % (> 91,5452 %)

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
80331	80331	0,00	32,02
80353	80353	0,00	25,63
80443	80443	0,00	31,99
80603	80603	0,00	28,48
80449	80449	0,00	27,31
80604	80604	0,00	28,11
80451	80451	0,00	29,09
80478	80478	0,00	25,63
80580	80580	0,00	36,18
80855	80855	0,00	30,28
80335	80335	0,00	22,05
80816	80816	0,00	38,28
81130	81130	0,00	36,16
80927	80927	0,00	27,77
80863	80863	0,00	38,39
80530	80530	0,00	35,32
80361	80361	0,00	50,32
81025	81025	0,00	37,41
80364	80364	0,00	52,96
80366	80366	0,00	52,43
80874	80874	0,00	22,70
80531	80531	0,00	36,40
80535	80535	0,00	29,21
80706	80706	0,00	45,04
80822	80822	0,00	31,81
80385	80385	0,00	22,41
81091	81091	0,00	15,49
81092	81092	0,00	20,22
80791	80791	0,00	37,77
80442	80442	0,00	26,62
80792	80792	0,00	35,22
80553	80553	0,00	28,87
80365	80365	0,00	34,17
80586	80586	0,00	32,11
80455	80455	0,00	17,74
80456	80456	0,00	31,64
80534	80534	0,00	11,14
80663	80663	0,00	23,16
80780	80780	0,00	26,29
81126	81126	0,00	19,38
81013	81013	0,00	37,12
81014	81014	0,00	29,70
81153	81153	0,00	19,89
80910	80910	0,00	36,69
80913	80913	0,00	30,01
81024	81024	0,00	24,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	HCK-Gruppe II
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80311-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe II; Acerola (H1413); Antioxidantien NAT Komplex (H1004); Aroma Orange (H1405); Bioflavonoid Komplex (H1006); Bioflavonoide (H1006); Calcium (H1008); Camu Camu (H1411); Cranberry (H1408); Glutathion (H1020); Isoflavone (H1025); Kohlextrakt (H1121); OPC Grape Seed (H1066); Orthocolon Komplex (H1800); Rhodiola (H1064); Sanddorn Bio (H1412); Vitamin B1 (H1101); Waldfrucht (H1417)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	<i>Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe</i>

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Antioxidantien N...	052201	80315	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	053301	80316	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	052101	80317	50	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	30	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	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	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	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	Kohlextrakt (H11...	15001355	80676	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
Hepart	Calcium (H1008)	15001670(B2)	80729	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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	Aroma Orange (H1...	16000262	80768	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	16000378	80783	40	beim Lieferant
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205/2	80815	40	beim Lieferant
Hepart	Kohlextrakt (H11...	16000657	80819	40	beim Lieferant
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
Hepart	Sanddorn Bio (H1...	16001154	80923	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	17000260	80946	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17000914	80953	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17001075	80980	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	17000261	80986	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien N...	17001756	80987	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Grape Seed (...)	17001805	81001	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1...	17000491/0	81016	40	beim Lieferant
Hepart	Acerola (H1413)	18000568/5	81033	40	beim Lieferant
Hepart	Cranberry (H1408)	18000790/0	81034	40	beim Lieferant
Hepart	Orthoclon Kompl...	18000636	81041	40	beim Lieferant
Hepart	Orthoclon Kompl...	18000641	81042	40	beim Lieferant
Hepart	Camu Camu (H1411)	18000789/0	81044	40	beim Lieferant
Hepart	Waldfrucht (H1417)	18000975/0	81070	40	beim Lieferant
Hepart	Sanddorn Bio (H1...	18001314	81102	40	beim Lieferant
Hepart	Rhodiola (H1064)	18000413	81136	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1...	19000149	81151	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3680 Spektren von 88 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 84 verschiedenen Chargen.
- 14 431 Spektren aus insgesamt 326 Chargen von 100 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†]

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 6419 Spektren von 159 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 118 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Calcium (H1008)	055301	80324	60
Hepart	Calcium (H1008)	055401	80325	60
Hepart	Calcium (H1008)	055501	80326	60
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	070401	80380 [†]	10
Hepart	Calcium (H1008)	14000110	80406	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000107	80412	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000111	80414	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000108	80415	40
Hepart	Calcium (H1008)	14000109	80417	30
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	Vitamin B1 (H1101)	14001112	80480	40
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	14001113	80481	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)	075001	80529 [†]	20
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	80556	60
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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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)	070501	80632 [†]	20
Hepart	Rhodiola (H1064)	15001045	80672 [†]	20
Hepart	Kohlextrakt (H1121)	15001355	80676 [†]	20
Hepart	Kohlextrakt (H1121)	15001474	80677	60
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
Hepart	Calcium (H1008)	15001674(B2)	80741 [†]	20
Hepart	Calcium (H1008)	15001674(B1)	80742	60
Hepart	Calcium (H1008)	15001674(MM)	80743	60
Hepart	Aroma Orange (H1405)	16000262	80768 [†]	20
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000380	80784	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	80785	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000377	80786	40
Hepart	Glutathion (H1020)	16000938	80813	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278	80915	40
Hepart	Sanddorn Bio (H1412)	16001709	80924	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000268	80938	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000269	80939	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000267	80940	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000266	80941	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000264	80942	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000263	80943	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000262	80944	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000261	80945	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000249MM	80971	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000250	80972	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000201MM	80973	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000202MM	80974	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000203	80975	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000204MM	80976	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000205	80977	40
Hepart	Calcium (H1008)	17000206	80978	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001754/0	80988	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001757	80989	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001758	81002	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001755	81021	40
Hepart	Orthocolon Komplex (H1800)	18000640	81043	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18000770	81064	40
Hepart	Cranberry (H1408)	18001311	81083	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001181	81084	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001182	81085	40
Hepart	Waldfrucht (H1417)	18001313	81094	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18001327	81095	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18001422/0	81096	40
Hepart	Acerola (H1413)	18001312	81097	40
Hepart	Camu Camu (H1411)	18001526/0	81104	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001413	81105	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001414/0	81106	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001415/0	81107	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001416/0	81108	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001417/0	81109	40
Hepart	Calcium (H1008)	18001418	81110	40
Hepart	Kohlextrakt (H1121)	18001647	81118	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001812	81138	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001814	81139	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001815	81140	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001816	81141	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001817	81142	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001818	81143	40

- 15 115 Spektren aus insgesamt 384 Chargen von 83 weiteren Substanzen. Diese Spektren wur-

[†]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.

den durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 279 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 143 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Calcium (H1008)	1105008901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Calcium (H1008)	1104008901	4
Unisan	Calcium (H1008)	956001	1
Unisan	Calcium (H1008)	8901	5
Hepart AG	Calcium (H1008)	1104008901	6
Hepart AG	Calcium (H1008)	8901	2
Hepart AG	Calcium (H1008)	55501	5
Unisan/Hepart AG	Calcium (H1008)	8901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Calcium (H1008)	55501	2
Unisan	Calcium (H1008)	55601	2
Hepart AG	Calcium (H1008)	55001	1
unisan	Calcium (H1008)	55001	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55201	1
Unisan	Calcium (H1008)	55001	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55401	4
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Calcium (H1008)	55401	1
Unisan	Calcium (H1008)	55101	3
Unisan	Calcium (H1008)	55301	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	55301	2
Unisan	Calcium (H1008)	55401	1
Unisan	Calcium (H1008)	14000110	1
UNISAN	Calcium (H1008)	14000110	1
Unisan	Calcium (H1008)	14000108	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	14001933	1
Unisan	Calcium (H1008)	14001934/0	1
Unisan	Calcium (H1008)	55501	1
Unisan	Calcium (H1008)	14001938/0	1
Unisan	Calcium (H1008)	15001666	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	15001668/0	2
Unisan	Calcium (H1008)	15001666/0	1
Hepart	Calcium (H1008)	15001667/0	1
Unisan	Calcium (H1008)	15001667	2
Unisan	Calcium (H1008)	15001672/0	1
HCK	Calcium (H1008)	15001672	2
Unisan	Calcium (H1008)	15001672	1
Hepart	Calcium (H1008)	150016740	1
Hepart	Calcium (H1008)	170002040	1
Hepart	Calcium (H1008)	17000203/0	2
Unisan	Calcium (H1008)	17000201	1
Hepart	Calcium (H1008)	17000205	1
Hepart AG	Calcium (H1008)	17000205/0	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Calcium (H1008)	17000251/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30903	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	11001	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034019901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030904	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030902	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030904	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	30904	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1034030901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1037030904	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51901	2
hepart ag	Antioxidantien NAT Komplex (...)	19901	1
Hedinger	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51902	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52101	3
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	51902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52001	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	68201	4
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	52201	2
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	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 (...)	67601	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67201	4
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67201	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67501	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	67501	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1400042	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000042	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000044	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000961	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000961	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14000963	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001847/0	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001847/1	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001851/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	14001848/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	1851	1
unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000877/0	1
Unisan 02.04.2016	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000874/0	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000878/0	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	15000880	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000378	1
Phönix	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000376	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)		2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000966/0	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000966	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000968/0	1
Euro OTC	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970/0	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000260	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000260	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	16000970/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000264	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000264	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000264/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17000266/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001754/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komplex (...)	18001182/1	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komplex (...)	17001754	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284019001	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284648802	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284042501	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	42501	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Bioflavonoid Komplex (H1006)	56001	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	42501	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	56001	2
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1281683901	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284019001	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)		1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	1284042501	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	68101	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	68101	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675	2
Unisan 2.10.2015	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/1	1
Hepart AG	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/1	1
Unisan 02.04.2016	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/2	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/4	1
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	14001675/5	1
HCK	Bioflavonoid Komplex (H1006)	17000256	1
Hepart	Bioflavonoid Komplex (H1006)	17000256	1
Unisan	Bioflavonoid Komplex (H1006)	17000256	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251019703	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1251019703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254040201	1
Unisan	Glutathion (H1020)	25703	1
Unisan	Glutathion (H1020)	40201	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	1251025703	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Glutathion (H1020)	40201	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Purren Apotheke	Glutathion (H1020)	1254955501	1
UNISAN	Glutathion (H1020)	74901	1
Unisan	Glutathion (H1020)	74901	3
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	1
Unisan	Glutathion (H1020)	16000938	1
HCK	Glutathion (H1020)	15000478	1
Hepart	Glutathion (H1020)	16000938/0	2
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314025704	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	16000938/2	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314038801	1
Purren Apotheke	Isoflavone (H1025)	1314955701	1
Unisan/Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	56701	2
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	56701	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205/0	3
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205/3	1
Unisan 02.04.2016	Isoflavone (H1025)	15000205/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644	1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	1504018401	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	18401	1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	18401	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	OPC Grape Seed (H1066)	130208	1
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	68301	4
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	70401	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	70401	2
UNISAN	OPC Grape Seed (H1066)	70401	1
Hepart AG	OPC Grape Seed (H1066)	16000637	1
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	16000637	1
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	16001439	1
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	16001439	2
Unisan	OPC Grape Seed (H1066)	16001439/0	1
Hepart	OPC Grape Seed (H1066)	17001805/1	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	977301	2
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	1622977301	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1622030202	2
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1621030202	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	30202	2
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	2
Unisan/Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001620/0	1
UNISAN	Vitamin B1 (H1101)	75001	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	14001112/0	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	14001112	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001622	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	16000698/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	16000698	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	17001075	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17000914	1
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	70501	1
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	15001045/4	1
Unisan	Rhodiola (H1064)	15001045/8	1

- 1548 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 687 Chargen von 55 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	3680	0	14 431
Typ B	0	6339	80	15 115
Typ C	0	248	31	1548

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 % (> 99,9186 %)	100,0000 % (> 99,8370 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	98,7537 % (> 98,7070 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5867 %)	88,8889 % (> 87,8136 %)

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
80329	80329	0,00	34,12
81033	81033	0,00	32,04
80313	80313	0,00	42,37
80521	80521	0,00	45,23
80398	80398	0,00	22,07
81034	81034	0,00	35,36
80711	80711	0,00	49,33
80712	80712	0,00	48,65
80315	80315	0,00	40,39
80390	80390	0,00	29,28
80672	80672	0,00	25,53
80317	80317	0,00	40,17
80729	80729	0,00	49,32
80715	80715	0,00	48,61
81136	81136	0,00	23,81
80318	80318	0,00	41,67
80719	80719	0,00	45,97
80404	80404	0,00	32,52
80923	80923	0,00	20,51
80722	80722	0,00	49,34
80853	80853	0,00	30,53
80405	80405	0,00	33,79
80724	80724	0,00	48,39

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80419	80419	0,00	34,39
80522	80522	0,00	47,14
80732	80732	0,00	50,23
80469	80469	0,00	42,56
80527	80527	0,00	39,19
81041	81041	0,00	30,15
80337	80337	0,00	39,79
80734	80734	0,00	48,37
80473	80473	0,00	42,12
80707	80707	0,00	48,01
81042	81042	0,00	29,29
80740	80740	0,00	49,64
80864	80864	0,00	22,13
80504	80504	0,00	26,02
80709	80709	0,00	48,32
81044	81044	0,00	24,95
80741	80741	0,00	48,64
81001	81001	0,00	22,71
80392	80392	0,00	34,58
80505	80505	0,00	27,14
80946	80946	0,00	25,10
80479	80479	0,00	38,96
80506	80506	0,00	27,34
80507	80507	0,00	27,30
80529	80529	0,00	36,50
80508	80508	0,00	27,45
80953	80953	0,00	39,22
80422	80422	0,00	44,11
80345	80345	0,00	41,19
80342	80342	0,00	21,73
80509	80509	0,00	26,53
80525	80525	0,00	40,34
81070	81070	0,00	21,51
80607	80607	0,00	32,78
80526	80526	0,00	35,96
80609	80609	0,00	36,26
80430	80430	0,00	26,73
80613	80613	0,00	34,80
80583	80583	0,00	21,90
80878	80878	0,00	35,94
80980	80980	0,00	42,49
80616	80616	0,00	37,24
80768	80768	0,00	34,90
80986	80986	0,00	20,70
80618	80618	0,00	38,67
80492	80492	0,00	35,36
81151	81151	0,00	61,60
80987	80987	0,00	18,40
80619	80619	0,00	40,04
80632	80632	0,00	29,66
80621	80621	0,00	34,83
80352	80352	0,00	14,35
80624	80624	0,00	29,23

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80380	80380	0,00	21,91
80783	80783	0,00	36,01
80316	80316	0,00	33,23
81102	81102	0,00	25,22
80676	80676	0,00	41,15
80322	80322	0,00	41,57
80815	80815	0,00	43,62
81016	81016	0,00	34,15
80311	80311	0,00	40,73
80323	80323	0,00	47,18
80819	80819	0,00	26,77
80327	80327	0,00	48,61

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hefe Bio (H1407)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80925-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hefe Bio (H1407)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Hefe Bio (H1407)	16001157	80925	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Hefe Bio (H1407)	17001784/0	81004	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Hefe Bio (H1407)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hefe Bio (H1407)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hefe Bio (H1407)* 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	18 071
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80925	80925	0,00	31,64

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Histaminblock Komplex (H1117)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80896-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histaminblock Komplex (H1117)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Histaminblock Ko...	16001078	80896	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Histaminblock Komplex (H1117)	16001079	80897	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Histaminblock Komplex (H1117)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Histaminblock Komplex (H1117)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histaminblock Komplex (H1117)* 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	18 071
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80896	80896	0,00	17,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ingwer Extrakt (H1437)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81089-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ingwer Extrakt (H1437)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ingwer Extrakt (H1437)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ingwer Extrakt (H1437)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ingwer Extrakt (...)	18001115	81089	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Ingwer Extrakt (H1437)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ingwer Extrakt (H1437)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Ingwer Extrakt (H1437)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ingwer Extrakt (H1437)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ingwer Extrakt (H1437)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Ingwer Extrakt (H1437)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81089	81089	0,00	14,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Inositol Hexanicotinat (H1022)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80087-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	18001390/0	81116	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 931 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	80554 [†]	20
Hepart	Inositol Hexanicotinat (H1022)	16000750	80814	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 10 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811046001	1
Unisan/Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	46001	1
Purren Apotheke	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811979201	1
Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	1811979201	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	46001	1
Unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	14000920	1
unisan	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	1
Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	16000750/4	1
Hepart AG	Inositol Hexanicotinat (H1022)	15000013	1
HCK	Inositol Hexanicotinat (H1022)	19000750/4	1

- 1817 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 822 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 931
Typ B	0	57	3	21 474
Typ C	0	5	5	1817

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 % (> 99,9191 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	95,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6147 %)	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
80554	80554	0,00	84,08
81116	81116	0,00	56,28
80320	80320	0,00	78,41
80465	80465	0,00	82,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kakao (H1424)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80922-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kakao (H1424)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kakao (H1424)	17000625	80922	40	beim Lieferant
Hepart	Kakao (H1424)	18001680	81147	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kakao (H1424)	18001645/0	81112	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kakao (H1424)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kakao (H1424)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kakao (H1424)* 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	18 031
Typ B	0	18	22	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	45,0000 % (> 37,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80922	80922	0,00	29,52
81147	81147	0,00	37,14

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80043-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	30	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000597	80571	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000598(B1)	80574	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kalium (H1030)	15000599	80576	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	15000600	80578	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	16001645	80868	40	beim Lieferant
Hepart	Kalium (H1030)	19000026	81154	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 841 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 620 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kalium (H1030)	130328001	80347	40
Hepart	Kalium (H1030)	039302	80372 [†]	10
Hepart	Kalium (H1030)	069201	80376	30
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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kalium (H1030)	16001646	80869	40
Hepart	Kalium (H1030)	16001647	80870	40
Hepart	Kalium (H1030)	19000027	81155	40
Hepart	Kalium (H1030)	19000028	81156	40

- 20 914 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kalium (H1030)	944201	3
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124944201	1
Unisan	Kalium (H1030)	39301	5
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124028903	1
Unisan	Kalium (H1030)	288903	1
Unisan	Kalium (H1030)	28903	1
Unisan/Hepart AG	Kalium (H1030)	39301	3
Unisan/Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Unisan	Kalium (H1030)	1124944201	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	39301	1
Fagron	Kalium (H1030)	39301	1
Unisan	Kalium (H1030)	69201	2
Unisan	Kalium (H1030)	130328001	3
Unisan	Kalium (H1030)	39302	1
UNISAN	Kalium (H1030)	69201	1
Unisan	Kalium (H1030)	69301	3
Unisan	Kalium (H1030)	69401	1
Unisan	Kalium (H1030)	69401/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000597/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000597/1	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	15000597/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000599	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000598	1
Hepart	Kalium (H1030)	15000599/1	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	Kalium (H1030)	15000600	2
HCK	Kalium (H1030)	15000599	1
Hepart	Kalium (H1030)	15000598	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	16001645/0	4
Hepart	Kalium (H1030)	16001645	1
Hepart	Kalium (H1030)	16001646	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	16001646/0	5

- 1774 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 807 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	270	0	17841
Typ B	0	616	4	20914
Typ C	0	46	7	1774

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	99,3548 % (> 98,8710 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5912 %)	86,7925 % (> 81,1321 %)

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
80571	80571	0,00	49,09
80574	80574	0,00	50,19
80576	80576	0,00	50,90
80578	80578	0,00	50,48
80868	80868	0,00	50,79
80372	80372	0,00	34,68
81154	81154	0,00	45,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Karotte (H1416)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81087-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Karotte (H1416)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Karotte (H1416)	18001309	81087	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Karotte (H1416)	18001335/0	81093	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Karotte (H1416)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Karotte (H1416)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Karotte (H1416)* 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	18 071
Typ B	0	9	31	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	22,5000 % (> 15,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81087	81087	0,00	18,16

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kokos (H1418)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81120-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kokos (H1418)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kokos (H1418)	18000569	81120	40	beim Lieferant
Hepart	Kokos (H1418)	18001678	81132	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kokos (H1418)	16001493	81121	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kokos (H1418)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kokos (H1418)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kokos (H1418)* 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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81120	81120	0,00	33,38
81132	81132	0,00	30,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80149-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Kreatin (H1031)	15000749	80627 [†]	20
Hepart	Kreatin (H1031)	15000750	80628 [†]	20
Hepart	Kreatin (H1031)	17001177	80918	40
Hepart	Kreatin (H1031)	18001411	81115	40

- 21 414 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Kreatin (H1031)	25003	2
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Kreatin (H1031)	1830025003	1
Purren Apotheke	Kreatin (H1031)	965201	1
Hepart AG	Kreatin (H1031)	15000749	1
Unisan	Kreatin (H1031)	15000750/0	1
HCK	Kreatin (H1031)	17001177	2
Unisan	Kreatin (H1031)	15000750	1

- 1818 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 822 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 951
Typ B	0	120	0	21 414
Typ C	0	9	0	1818

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8813 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6179 %)	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	43,37
80441	80441	0,00	50,81
80627	80627	0,00	40,85
80628	80628	0,00	46,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kürbiskernprotein (H1429)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81010-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kürbiskernprotein (H1429)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kürbiskernprotei...	17001731	81010	40	beim Lieferant
Hepart	Kürbiskernprotei...	19000340/0	81164	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Kürbiskernprotein (H1429)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Kürbiskernprotein (H1429)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kürbiskernprotein (H1429)* 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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81010	81010	0,00	25,42
81164	81164	0,00	25,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-5-HTP (H1035)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80111-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (*H1035*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-5-HTP (*H1035*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-5-HTP (H1035)	26102	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	25006	3
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	1837999801	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	15001503/5	2
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	15001503/2	3
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	15001503	1
Unisan	L-5-HTP (H1035)	25006/12	1
Hepart AG	L-5-HTP (H1035)	16000441/0	1
Hepart	L-5-HTP (H1035)	18000913	1
HCK	L-5-HTP (H1035)	16000441	1

- 1812 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 819 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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-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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	3	12	1812

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,6050 %)	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
80851	80851	0,00	32,23
80797	80797	0,00	34,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Arginin (H1036)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80026-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	30	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000949	80807	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000949	80867	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000950	80876	40	beim Lieferant
Hepart	L-Arginin (H1036)	18001388	81113	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 921 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Arginin (H1036)	052401	80330	60
Hepart	L-Arginin (H1036)	066501	80373 [†]	10
Hepart	L-Arginin (H1036)	14000563	80446	20
Hepart	L-Arginin (H1036)	14000564	80448	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000950	80808	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000878	80928	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000877	80929	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	18001443	81114	40

- 21 244 Spektren aus insgesamt 535 Chargen von 98 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 41 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Arginin (*H1036*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Arginin (H1036)	27802	1
Fagron	L-Arginin (H1036)	1324044301	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	44301	2
Unisan/Hepart AG	L-Arginin (H1036)	1324044301	1
Unisan GmbH, 78465 Kons...	L-Arginin (H1036)	52401	2
Unisan	L-Arginin (H1036)	1324950601	1
unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	66501	5
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	66501	1
UNISAN	L-Arginin (H1036)	66501	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	14000563	1
HCK	L-Arginin (H1036)	14000564	1
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	14000563/2	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	14000564/0	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	14000564/2	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	16000949/0	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	17000877	3
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000877/0	1
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000878	2
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	17000877/0	1
Hepart AG	L-Arginin (H1036)	17000878/0	9
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000878/1	2

- 1786 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 812 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	17 921
Typ B	0	230	60	21 244
Typ C	0	27	14	1786

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 % (> 99,9191 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8807 %)	79,3103 % (> 78,2759 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5928 %)	65,8537 % (> 58,5366 %)

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
80867	80867	0,00	45,71
80876	80876	0,00	48,43
81113	81113	0,00	46,51
80373	80373	0,00	36,88
80807	80807	0,00	41,38

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Carnitin (H1038)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80013-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	30	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	130605302	80483	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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
Hepart	L-Carnitin (H1038)	18000538	81045	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 841 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	L-Carnitin (H1038)	18000539	81046	40
Hepart	L-Carnitin (H1038)	18000418	81047	40

- 21 144 Spektren aus insgesamt 532 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 69 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	1184026001	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	965901	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26001	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	26020	2
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26010	3
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	480g	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130326002	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184026020	3
unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300	4
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605300	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605301	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605301	2
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605300	3
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605302	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605302	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300/3	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000052	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)		2
Unisan 2.10.2015	L-Carnitin (H1038)	15000052/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	150000540	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000054	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000054/0	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053/3	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000054/1	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	16000450	1
Unsan	L-Carnitin (H1038)	16000450	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
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000451/0	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	16000451	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453/0	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	160004531	3
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	16000453/1	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	160000453	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000454/0	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000454	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	16000454/0	5

- 1758 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 797 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	270	0	17 841
Typ B	0	390	0	21 144
Typ C	0	61	8	1758

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8806 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5899 %)	88,4058 % (> 84,0580 %)

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
80344	80344	0,00	40,90
80371	80371	0,00	44,69
80483	80483	0,00	39,51
80787	80787	0,00	40,52
80557	80557	0,00	34,96
81045	81045	0,00	34,81
80559	80559	0,00	35,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Carnosin (H1041)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80153-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 17 991 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Carnosin (H1041)	074801	80655 [†]	20
Hepart	L-Carnosin (H1041)	18001109	81071	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
Unisan/Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
Purren Apotheke	L-Carnosin (H1041)	1813979202	2
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812979202	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
UNISAN	L-Carnosin (H1041)	74801	1
Hepart	L-Carnosin (H1041)	18001109/0	1

- 1818 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 823 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 991
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	9	0	1818

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 % (> 99,9194 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6179 %)	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	83,23
80655	80655	0,00	80,33
80452	80452	0,00	72,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Leaky Gut Komplex (H1802)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	81039-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Leaky Gut Komplex (H1802)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Leaky Gut Komple...	18000638	81039	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Leaky Gut Komplex (H1802)	18000639	81040	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Leaky Gut Komplex (H1802)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Leaky Gut Komplex (H1802)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leaky Gut Komplex (H1802)* 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	18 071
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81039	81039	0,00	29,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Leber Niere Komplex (H1801)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81036-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Leber Niere Komplex (H1801)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Leber Niere Komp. ...	18000635	81036	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Leber Niere Komplex (H1801)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Leber Niere Komplex (H1801)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leber Niere Komplex (H1801)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81036	81036	0,00	36,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Glutamin (H1043)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80089-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000902	80930	40
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000901	80931	40

- 21 334 Spektren aus insgesamt 537 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 41 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Glutamin* (*H1043*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026901	5
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)	61501	8
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26904	1
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	61501	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501/4	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)		1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017	1
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000018/0	1
Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	15000017/1	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000018	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000940/0	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000940	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000941	1
HCK	L-Glutamin (H1043)	16000941	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000942	3
Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	160009420	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000901	1
Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	17000901/0	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000901/1	1

- 1786 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 810 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	17 951
Typ B	0	200	0	21 334
Typ C	0	35	6	1786

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8809 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5928 %)	85,3659 % (> 78,0488 %)

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	33,89
80551	80551	0,00	37,79
80552	80552	0,00	40,78
80802	80802	0,00	41,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Isoleucin (H1045)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80134-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	14001772	80498 [†]	20
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001641	80678 [†]	20
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001640	80679 [†]	20
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	17000900	80909	40
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	18001412	81111	40

- 21 394 Spektren aus insgesamt 538 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Isoleucin (H1045)	1804968701	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	27701	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	1805027701	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Isoleucin (H1045)	66301	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	1805968701	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	66301	2
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	66301	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	15001640	1
Fritz Schiele	L-Isoleucin (H1045)	1805027701	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	15001640/2	1
HCK	L-Isoleucin (H1045)	15001641	2
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	17000900	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	15001641	1

- 1811 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 951
Typ B	0	140	0	21 394
Typ C	0	10	6	1811

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8811 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6038 %)	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	34,44
80498	80498	0,00	32,78
80678	80678	0,00	34,49
80679	80679	0,00	28,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Leucin (H1046)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80150-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 011 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	80570	60
Hepart	L-Leucin (H1046)	18001305	81074	40

- 21 434 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan/Hepart AG	L-Leucin (H1046)	52601	1
Purren Apotheke	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	1809994101	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Leucin (H1046)	52601	2
Unisan	L-Leucin (H1046)	52601	1
HCK	L-Leucin (H1046)	965101	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283/0	1
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	15000283/1	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283/1	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283	1
Hepart	L-Leucin (H1046)	18001305	1
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	1
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	18001305/0	1

- 1812 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	100	0	18 011
Typ B	0	100	0	21 434
Typ C	0	12	3	1812

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 % (> 99,9195 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8815 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6050 %)	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	41,61
80410	80410	0,00	47,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80151-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Lysin (H1047)	028801	80458	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	14000944	80468	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	80562	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001395/0	80847	40	beim Lieferant
Hepart	L-Lysin (H1047)	18001389	81131	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 17 791 Spektren aus insgesamt 404 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372	80562 [†]	20
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001503/0	80848	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wur-

[†]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.

den durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Lysin (H1047)	1800017302	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Lysin (H1047)	1800955002	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	1801028801	1
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Unisan/Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	14000944	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	65401/4	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	15000372/0	1
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	15000372/2	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001395	3
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001503	1
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001395/1	3
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001503/0	2
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001503/1	1

- 1808 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 816 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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-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	320	0	17 791
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	17	2	1808

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6010 %)	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
80847	80847	0,00	67,47
80360	80360	0,00	58,43
80453	80453	0,00	51,79
80468	80468	0,00	60,23
81131	81131	0,00	63,69
80343	80343	0,00	50,17
80458	80458	0,00	56,34
80562	80562	0,00	56,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Ornithin (H1048)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80175-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 21 414 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Ornithin* (H1048).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Ornithin (H1048)	1816979301	1
Unisan	L-Ornithin (H1048)	979301	2
Purren Apotheke	L-Ornithin (H1048)	1817979301	1
Unisan/Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	27001	2
Unisan	L-Ornithin (H1048)	16000935/0	3

- 1818 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 824 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 951
Typ B	0	120	0	21 414
Typ C	0	4	5	1818

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8813 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6179 %)	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
80629	80629	0,00	71,47
80667	80667	0,00	70,94
80669	80669	0,00	74,57
80811	80811	0,00	62,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Phenylalanin (H1049)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80090-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	17000876	80916	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	25009	7
Unisan/Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	1828025009	1
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	74401/0	1
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	74401/1	1
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	16001096	2
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	17000876	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	170008760	3
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	17000876/0	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	17000876/1	3

- 1807 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	11	9	1807

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6002 %)	55,0000 % (> 40,0000 %)

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
80400	80400	0,00	51,48
80852	80852	0,00	49,02

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Threonin (H1052)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80107-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	14001718	80496	40	beim Lieferant
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	81018	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (H1052). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (H1052).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718	80496 [†]	20
Hepart	L-Threonin (H1052)	17000875	80920	40
Hepart	L-Threonin (H1052)	18001023	81077	40

- 21 434 Spektren aus insgesamt 540 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Threonin (*H1052*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Purren Apotheke	L-Threonin (H1052)	1833014901	1
Hedinger	L-Threonin (H1052)	25708	3
Unisan	L-Threonin (H1052)	25708	1
unisan	L-Threonin (H1052)	25708	1
UNISAN	L-Threonin (H1052)	25708	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/1	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718	2
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/7	1
HCK	L-Threonin (H1052)	14001718/9	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	17000875	1

- 1814 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 822 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	80	0	18 031
Typ B	0	100	0	21 434
Typ C	0	7	6	1814

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8815 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6080 %)	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
80496	80496	0,00	54,61
81018	81018	0,00	58,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tryptophan (H1053)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80127-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	16001394	80845	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1...	16001404	80846	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000441	80581 [†]	20
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000443	80582	60

- 21 454 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 35 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	1824950001	2
Fagron	L-Tryptophan (H1053)	1824027901	2
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	1825950001	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	4
Unisan/Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	978501	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	950001	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	27902	2
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27902	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	74501	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	150000441	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	74501/4	1
HCK	L-Tryptophan (H1053)	15000441	1
unisan	L-Tryptophan (H1053)		1
Caelo	L-Tryptophan (H1053)	15000443/0	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000443/0	1
Caelo	L-Tryptophan (H1053)	15000441/4	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000443	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000441/4	1
HCK	L-Tryptophan (H1053)	16001404	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001404/3	3
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	160001404/3	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001394/0	1

- 1792 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 811 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	160	0	17 951
Typ B	0	80	0	21 454
Typ C	0	16	19	1792

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5940 %)	45,7143 % (> 37,1429 %)

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
80846	80846	0,00	61,97
80401	80401	0,00	60,93
80581	80581	0,00	67,97
80845	80845	0,00	54,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Tyrosin (H1054)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80121-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	18000412	81050	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	074601	80386 [†]	20
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	15001380	80704 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 17 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29501	3
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	979102	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29502	4
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
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	15001380/0	2
HCK	L-Tyrosin (H1054)	1380	1
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	18000412/0	2

- 1810 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 821 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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-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	160	0	17 951
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	9	8	1810

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6028 %)	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
81050	81050	0,00	79,93
80386	80386	0,00	79,32
80704	80704	0,00	82,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lupinprotein Komplex (H1427)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	81008-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lupinprotein Komplex (H1427)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lupinprotein Komplex (H1427)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lupinprotein Komplex (H1427)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Lupinprotein Kom. ...	17001732	81008	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lupinprotein Komplex (H1427)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lupinprotein Komplex (H1427)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Lupinprotein Komplex (H1427)	18000948	81065	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Lupinprotein Komplex (H1427)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lupinprotein Komplex (H1427)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lupinprotein Komplex (H1427)* 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	18 071
Typ B	0	38	2	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Lupinprotein Komplex (H1427)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81008	81008	0,00	22,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Valin (H1056)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80145-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	16001380/0	80844	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	L-Valin (H1056)	14001947	80520 [†]	20
Hepart	L-Valin (H1056)	15001436	80670	60

- 21 454 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Valin (H1056)	1807025012	1
Unisan	L-Valin (H1056)	25012	2
Purren Apotheke	L-Valin (H1056)	1807936701	1
Unisan	L-Valin (H1056)	15001436	2
Unisan	L-Valin (H1056)	1807961101	2
Hepart AG	L-Valin (H1056)	15001436	1
Unisan	L-Valin (H1056)	15001436/1	1
Hepart AG	L-Valin (H1056)		1
Hepart AG	L-Valin (H1056)	16001380/0	1

- 1815 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 821 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	80	0	18 031
Typ B	0	70	10	21 454
Typ C	0	11	1	1815

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6099 %)	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
80520	80520	0,00	68,27
80844	80844	0,00	64,25

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magen Komplex (H1120)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80666-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Magen Komplex (H...	16001138	80888	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Magen Komplex (H1120)	15001350	80666 [†]	20
Hepart	Magen Komplex (H1120)	16001139	80889	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	80	0	18 031
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80888	80888	0,00	33,42
80666	80666	0,00	26,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Magnesium (H1060)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80061-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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	30	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	80515	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	16000264	80767	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269	80770	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	16001702	80856	40	beim Lieferant
Hepart	Magnesium (H1060)	18000949	81058	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 17 881 Spektren aus insgesamt 404 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1290 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Magnesium (H1060)	043601	80351	40
Hepart	Magnesium (H1060)	069601	80378 [†]	10
Hepart	Magnesium (H1060)	070001	80423	40
Hepart	Magnesium (H1060)	069801	80427	40
Hepart	Magnesium (H1060)	069901	80429	40
Hepart	Magnesium (H1060)	069701	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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704	80858	40
Hepart	Magnesium (H1060)	16001705	80859	40
Hepart	Magnesium (H1060)	16001706	80860	40
Hepart	Magnesium (H1060)	18000420	81057	40
Hepart	Magnesium (H1060)	18000950	81059	40
Hepart	Magnesium (H1060)	18000951	81060	40
Hepart	Magnesium (H1060)	18000952	81061	40
Hepart	Magnesium (H1060)	18000953	81062	40

- 20 244 Spektren aus insgesamt 514 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 72 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Magnesium (H1060)	973501	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134973501	2
Unisan	Magnesium (H1060)	1134973501	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	1134973501	5
Unisan	Magnesium (H1060)	43501	2
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	973501	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43601	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43501	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	1134043601	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43602	4
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Magnesium (H1060)	43602	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	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan	Magnesium (H1060)	H106021	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43701	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	69901	3
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69801	4
UNISAN	Magnesium (H1060)	69701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	14001895	4
Unisan	Magnesium (H1060)	69801/2	1
unisan	Magnesium (H1060)	14001895	2
Unisan	Magnesium (H1060)	14001893	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	14001894/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	14001895/2	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265/0	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16000269	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265/1	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269	1
HCK	Magnesium (H1060)	16000272	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000272	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16000272/0	2
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16001705/0	2
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16001703/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16001704/0	2

- 1755 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 801 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	230	0	17 881
Typ B	0	1251	39	20 244
Typ C	0	45	27	1755

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 % (> 99,9190 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	96,9767 % (> 96,7442 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5897 %)	62,5000 % (> 58,3333 %)

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
80770	80770	0,00	31,69
80378	80378	0,00	32,19
80515	80515	0,00	38,79
80767	80767	0,00	32,80
80856	80856	0,00	24,35
81058	81058	0,00	26,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Methylsulfonylmethan MSM (H1062)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80102-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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...	17001247	80957	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylme...	18001387	81117	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 17 851 Spektren aus insgesamt 405 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	15001371	80703 [†]	40
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	16000449/0	80782	40

- 21 454 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	26101	1
Unisan/Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1819025013	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	25013	2
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	56201	2
HCK	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	1400921/1	1
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	15001371	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	979401	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	15001371	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	17001247	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM (H1...	16000449/1	1

- 1815 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	260	0	17 851
Typ B	0	80	0	21 454
Typ C	0	10	2	1815

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 % (> 99,9190 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6099 %)	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	79,66
80467	80467	0,00	88,58
80957	80957	0,00	69,16
81117	81117	0,00	68,54
80703	80703	0,00	83,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Na-Chondroitinsulfat (H1065)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80093-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985	80532 [†]	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001991	80533 [†]	20
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	031801	80584	60
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985/2	80779 [†]	20

- 21 414 Spektren aus insgesamt 539 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 20 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Na-Chondroitinsulfat (H1065)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820001801	2
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1801	2
Fagron	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821031801	1
Unisan/Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	2
hepart ag	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	4
Purren Apotheke	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1820031801	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Unisan	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Hepart AG	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	31801/1	1
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	14001985/5	1
Hepart	Na-Chondroitinsulfat (H1065)	17000211/0	1

- 1807 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 820 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	17 951
Typ B	0	60	60	21 414
Typ C	0	2	18	1807

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8813 %)	50,0000 % (> 47,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,6002 %)	10,0000 % (≥ 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	45,93
80871	80871	0,00	60,71
80779	80779	0,00	45,63
80533	80533	0,00	36,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Orthovimin Neutral Komplex (H1403)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80744-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Orthovimin Neutr...	17001152	81020	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin Neutr...	18001065	81073	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin Neutr...	19000033	81149	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 406 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Orthovimin Neutral Komplex (...)	15001850	80744 [†]	20
Hepart	Orthovimin Neutral Komplex (...)	17001625	80983	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	160	0	17 951
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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	25,93
81149	81149	0,00	25,47
81073	81073	0,00	24,22
81020	81020	0,00	23,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Basis (H1503)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80566-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Basis (H1503)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80566 [†]	20
Hepart	PET Basis (H1503)	15000402	80636 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80636	80636	0,00	25,18
80566	80566	0,00	30,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Coenzym Q10 (H1505)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80561-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 410 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	80561 [†]	20
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	80635 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80635	80635	0,00	21,81
80561	80561	0,00	20,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Gelenke (H1501)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80567-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	80567 [†]	20
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	80630 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80630	80630	0,00	22,30
80567	80567	0,00	19,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Haut und Haare (H1504)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80565-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	80565 [†]	20
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	80633 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Haut und Haare (H1504)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80633	80633	0,00	45,32
80565	80565	0,00	45,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Immunsystem (H1502)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80564-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	80564 [†]	20
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	80634 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80634	80634	0,00	26,22
80564	80564	0,00	27,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **PET Well-Aging (H1500)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80563-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000401	80563 [†]	20
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000406	80631 [†]	20

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80631	80631	0,00	15,01
80563	80563	0,00	16,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prolin (L-) NF (H1050)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80905-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prolin (L-) NF (H1050); L-Prolin NF (H1050)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Prolin (L-) NF (...)	17000952	80935	40	beim Lieferant
Hepart	Prolin (L-) NF (...)	18000403	81023	40	beim Lieferant
Hepart	Prolin (L-) NF (...)	16000951	81146	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 991 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	16000951	80905	40
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	16000951	80936	40

- 21 454 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	17000952	1

- 1826 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 828 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Prolin (L-) NF (H1050)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prolin (L-) NF (H1050)* 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	17 991
Typ B	0	34	46	21 454
Typ C	0	1	0	1826

Die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* 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 % (> 99,9194 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	42,5000 % (> 38,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8756 %)	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
80935	80935	0,00	29,02
81146	81146	0,00	26,53
81023	81023	0,00	31,61

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rote Bete (H1414)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	81055-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rote Bete (H1414)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Rote Bete (H1414)	18000857	81055	40	beim Lieferant
Hepart	Rote Bete (H1414)	18001315	81137	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Rote Bete (H1414)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rote Bete (H1414)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rote Bete (H1414)* 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	18 031
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* 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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81055	81055	0,00	25,18
81137	81137	0,00	30,99

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Safran Blüten (H1435)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81056-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Safran Blüten (H1435)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Safran Blüten (H1435)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Safran Blüten (H1435)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Safran Blüten (H...	18000806	81056	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Safran Blüten (H1435)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 410 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Safran Blüten (H1435)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Safran Blüten (H1435)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Safran Blüten (H1435)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Safran Blüten (H1435)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Safran Blüten (H1435)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81056	81056	0,00	14,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Safran Griffel (H1434)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 81090-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Safran Griffel (H1434)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Safran Griffel (H1434)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Safran Griffel (H1434)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Safran Griffel (...)	18001093	81090	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Safran Griffel (H1434)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Safran Griffel (H1434)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 21 534 Spektren aus insgesamt 543 Chargen von 99 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Safran Griffel (H1434)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Safran Griffel (H1434)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Safran Griffel (H1434)* 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	18 071
Typ B	0	0	0	21 534
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Safran Griffel (H1434)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8803 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81090	81090	0,00	14,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Silicium (H1070)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80906-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Silicium (H1070)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Silicium (H1070)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Silicium (H1070)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Silicium (H1070)	17000817	80914	40	beim Lieferant
Hepart	Silicium (H1070)	18000448	81022	30	beim Lieferant
Hepart	Silicium (H1070)	18001681	81127	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silicium (H1070)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 18 001 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silicium (H1070)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Silicium (H1070)	17000326	80906	40
Hepart	Silicium (H1070)	18000448	81022 [†]	10

- 21 484 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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 *Silicium (H1070)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Silicium (H1070)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Silicium (H1070)* 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	110	0	18 001
Typ B	0	10	40	21 484
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Silicium (H1070)* 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 % (> 99,9194 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8827 %)	20,0000 % (> 14,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81127	81127	0,00	11,22
81022	81022	0,00	15,27
80914	80914	0,00	12,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Silymarin (H1071)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80068-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 18 031 Spektren aus insgesamt 408 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Silymarin (H1071)	067701	80375	40
Hepart	Silymarin (H1071)	15001046	80671 [†]	20
Hepart	Silymarin (H1071)	16001084/0	81159	40

- 21 434 Spektren aus insgesamt 540 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz 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 Verkaufsbehältnis 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 aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu. ...	Silymarin (H1071)	1241950401	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	1244029901	1
hepart ag	Silymarin (H1071)	1244950401	1
Unisan	Silymarin (H1071)	46101	1
Unisan/Hepart AG	Silymarin (H1071)	29901	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu. ...	Silymarin (H1071)	29901	2
Hepart AG, CH-8280 Kreu. ...	Silymarin (H1071)	1241046101	1
Unisan	Silymarin (H1071)	950401	1
Unisan	Silymarin (H1071)	29901	3
UNISAN	Silymarin (H1071)	67701	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	67701	1
Unisan	Silymarin (H1071)	67701	2
Unisan	Silymarin (H1071)	67701/7	1
HCK	Silymarin (H1071)	15001046/0	1
Unisan	Silymarin (H1071)	15001046	2
Unisan	Silymarin (H1071)	15001046/1	1
Hepart	Silymarin (H1071)	15001046	1

- 1805 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 817 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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	18 031
Typ B	0	100	0	21 434
Typ C	0	12	10	1805

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 % (> 99,9197 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8815 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5989 %)	54,5455 % (> 40,9091 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
80671	80671	0,00	34,30
80861	80861	0,00	26,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sonnenblumenkernprotein (H1430)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	81011-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sonnenblumenkernprotein (H1430)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Sonnenblumenkern...	17001730	81011	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 18 071 Spektren aus insgesamt 409 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Sonnenblumenkernprotein (H14...	19000339/0	81163	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Sonnenblumenkernprotein (H1430)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* 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	18 071
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* 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 % (> 99,9209 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
81011	81011	0,00	36,62

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)**
Substanzklasse **HCK**
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80503-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110); Spurenelemente BAG (H1078); Zink (H1110)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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) / 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente B...	16000795	80799	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente B...	16000796	80800	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	18001012	81068	40	beim Lieferant
Hepart	Zink (H1110)	18000559	81069	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 17 831 Spektren aus insgesamt 403 Chargen von 114 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Zink (H1110)	14001753	80489	60
Hepart	Zink (H1110)	14001803	80503 [†]	20
Hepart	Zink (H1110)	16000196	80761 [†]	20
Hepart	Zink (H1110)	16000519	80790	40
Hepart	Spurenelemente BAG (H1078)	16000797	80801	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.

- 21 354 Spektren aus insgesamt 538 Chargen von 97 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 54 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Zink (H1110)	1164991001	2
Hepart AG	Zink (H1110)	1164991001	3
Unisan	Zink (H1110)	991001	7
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Zink (H1110)	1164991001	1
Unisan	Zink (H1110)	1164949701	1
Hepart AG	Zink (H1110)	991001	3
Hepart AG	Zink (H1110)	41501	7
Unisan	Zink (H1110)	41501	5
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Zink (H1110)	991001	1
Unisan	Zink (H1110)	14001803	3
Unisan	Zink (H1110)	14001753/0	1
Unisan	Zink (H1110)	14001753	1
Unisan	Zink (H1110)	14001803/1	1
Hepart AG	Zink (H1110)	14001803/2	1
Unisan	Zink (H1110)	16000196	3
Hepart	Zink (H1110)	16000518	1
Hepart	Zink (H1110)	16000196	1
Unisan	Zink (H1110)	16000518	1
Hepart AG	Zink (H1110)	16000518/1	1
Hepart	Zink (H1110)	16000519	1
Hepart AG	Zink (H1110)	16000519/0	9

- 1773 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 815 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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) / 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 *Spurenelemente BAG (H1078) / 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	280	0	17 831
Typ B	0	180	0	21 354
Typ C	0	54	0	1773

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / 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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8809 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5911 %)	100,0000 % (> 88,8889 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80789	80789	0,00	15,99
80799	80799	0,00	19,87
80800	80800	0,00	20,31
80761	80761	0,00	18,06
81068	81068	0,00	16,35
81069	81069	0,00	21,29
80503	80503	0,00	15,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente JK (H1080)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80069-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente J...	072901	80701	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	15000526	80766	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente J...	18000455	81029	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 17 871 Spektren aus insgesamt 405 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	15000525	80673	60
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	072901	80701 [†]	20
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	15000526	80766 [†]	20
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	17000870	80932	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	17000871	80933	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	17000869	80934	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	18000456	81030	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	18000457	81031	40
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	18000484	81032	40

[†]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*

- 21 194 Spektren aus insgesamt 534 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 37 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente JK (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026956901	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	2
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	11701	3
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	1
Unisan/Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	11701	3
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	11701	8
Unisan Gmbh, 78465 Kons...	Spurenelemente JK (H1080)	1026011701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	1028956901	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
UNISAN	Spurenelemente JK (H1080)	72701	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	15000526	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	15000525	1
Euro OTC	Spurenelemente JK (H1080)	15000526/0	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	15000525/0	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	72901	1
Unisan	Spurenelemente JK (H1080)	17000870	2
Hepart	Spurenelemente JK (H1080)	15000529/0	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	17000870/0	3
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	15000528/0	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	17000869/0	1
Hepart AG	Spurenelemente JK (H1080)	17000869	1

- 1790 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 813 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

zuzurechnen.

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	240	0	17 871
Typ B	0	340	0	21 194
Typ C	0	17	20	1790

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 % (> 99,9190 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8806 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5935 %)	45,9459 % (> 37,8378 %)

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
81029	81029	0,00	26,63
80766	80766	0,00	25,70
80387	80387	0,00	27,61
80388	80388	0,00	26,37
80389	80389	0,00	28,22
80701	80701	0,00	26,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente SE (H1082)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80070-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente S...	14000721	80464	40	beim Lieferant
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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 17 751 Spektren aus insgesamt 402 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 970 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	042301	80278	15
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	042301	80290	15
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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557	80594 [†]	20
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557 (B1)	80595	60
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000557 (F2)	80596	60
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
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	17000886	80960	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	17000888	80961	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	17000887	80962	40
Hepart	Spurenelemente SE (H1082)	15000558	80979	40

- 20 564 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 37 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE (H1082)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024012401	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024042301	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	42301	3
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	937201	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Spurenelemente SE (H1082)	937201	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	937201	2
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	1024929202	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	31301	4
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Spurenelemente SE (H1082)	31301	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	31301	5
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	120435-14	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	14000720	2
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	42301	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000721/0	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000721	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	14000720	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	Spurenelemente SE (H1082)	14000722	2
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	41401	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	15000553	1
Hepart AG	Spurenelemente SE (H1082)	15000556	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	15000556/0	1
Unisan	Spurenelemente SE (H1082)	15000555	1

- 1790 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 814 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 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	17 751
Typ B	0	940	30	20 564
Typ C	0	12	25	1790

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 % (> 99,9189 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	96,9072 % (> 96,5979 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5935 %)	32,4324 % (> 24,3243 %)

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
80588	80588	0,00	55,66
80592	80592	0,00	47,54
80594	80594	0,00	52,15
80597	80597	0,00	60,53
80601	80601	0,00	56,12
80459	80459	0,00	30,07
80460	80460	0,00	31,46
80461	80461	0,00	30,38
80464	80464	0,00	31,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 80071-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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
Hepart	Taurin (H1084)	16000946	80887	40	beim Lieferant
Hepart	Taurin (H1084)	18000419	81063	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Taurin (H1084)	14001767	80497 [†]	20
Hepart	Taurin (H1084)	16000947	80810	40

- 21 474 Spektren aus insgesamt 541 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 34 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Taurin (H1084)	1294960201	2
Unisan	Taurin (H1084)	28001	8
Unisan/Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Taurin (H1084)	25710	3
Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	2
Unisan	Taurin (H1084)	14001767/0	1
unisan	Taurin (H1084)	14001767	2
Hepart AG	Taurin (H1084)	14001767/3	4
Unisan	Taurin (H1084)	16000946/1	1
Hepart	Taurin (H1084)	16000946	1
Unisan	Taurin (H1084)	16000946	1
Hepart	Taurin (H1084)	16000947	2
Hepart AG	Taurin (H1084)	16000947/0	1
Hepart AG	Taurin (H1084)	2656905/0	2
Hepart	Taurin (H1084)	160009470	1
Hepart AG	Taurin (H1084)	16000947/2	2

- 1793 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 816 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	160	0	17 951
Typ B	0	60	0	21 474
Typ C	0	19	15	1793

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8823 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5942 %)	55,8824 % (> 47,0588 %)

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
80887	80887	0,00	66,98
80497	80497	0,00	65,21
80809	80809	0,00	67,33
81063	81063	0,00	65,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin B6 (H1103)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80074-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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)	14001576	80798	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	16001239	80886	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	16001239	80919	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 951 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80550 [†]	20
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000279	80781	60

- 21 454 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]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.

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

- 21 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1552025711	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	1554020101	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	25711	3
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B6 (H1103)	25711	1
Purren Apotheke	Vitamin B6 (H1103)	1554938001	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin B6 (H1103)	1552025711	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	20101	1
Hepart AG	Vitamin B6 (H1103)	25711	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	14001576	3
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	14001576/2	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin B6 (H1103)	15000279/0	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	15000279/2	1
Euro OTC	Vitamin B6 (H1103)	15000279/1	1
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	15000879	1
Unisan	Vitamin B6 (H1103)	15000279/0	1
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	14001576/2	1
Hepart	Vitamin B6 (H1103)	554938001	1

- 1806 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 817 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin B6 (H1103)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	17 951
Typ B	0	80	0	21 454
Typ C	0	19	2	1806

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 % (> 99,9192 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8818 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5995 %)	90,4762 % (> 76,1905 %)

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	64,70
80886	80886	0,00	65,53
80919	80919	0,00	64,93
80798	80798	0,00	53,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin C (H1104)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80009-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin C (H1104)	073901	80396	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074101	80397	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin C (H1104)	074201	80418	38	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 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 598 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 17 513 Spektren aus insgesamt 396 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 760 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000200	80751 [†]	20
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
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000915	80963	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000916	80964	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000917	80965	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000918	80966	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000919	80967	40
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000920	80968	40

- 20 774 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin C (H1104)	1084025019	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1084025020	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	1085025020	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	1084025020	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1085025020	1
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44602	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	25020	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44501	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	44501	3
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44501	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	44502	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44502	3
Fagron	Vitamin C (H1104)	44502	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 Gmbh, 78465 Kons...	Vitamin C (H1104)	25020	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44601	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	73901	3
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	73901	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	74001	1
UNISAN	Vitamin C (H1104)	74001	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	74201	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001780/0	1
unisan	Vitamin C (H1104)	14001794	1
Falcento	Vitamin C (H1104)	44602	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001788	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000197/0	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001797	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000198	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000200	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000198	1
HCK	Vitamin C (H1104)	16000203/0	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000203/0	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000203	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000231	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000231/0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	170009150	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	17000915/0	2
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000231/0	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	17000917/0	1

- 1770 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 804 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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	598	0	17 513
Typ B	0	760	0	20 774
Typ C	0	50	7	1770

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 % (> 99,9188 %)	100,0000 % (> 98,9967 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	100,0000 % (> 99,2105 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5908 %)	87,7193 % (> 82,4561 %)

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
80394	80394	0,00	33,12
80395	80395	0,00	31,29
80363	80363	0,00	49,70
80397	80397	0,00	30,12
80438	80438	0,00	49,93
80418	80418	0,00	44,34
80751	80751	0,00	46,97
80499	80499	0,00	30,66
80753	80753	0,00	50,03
80500	80500	0,00	32,50
80756	80756	0,00	47,63
80501	80501	0,00	34,81
80760	80760	0,00	47,18
80396	80396	0,00	44,34
80502	80502	0,00	46,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin E NAT (H1107)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80010-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin E NAT (H...	14001821	80513	40	beim Lieferant
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 41 472 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. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 17 676 Spektren aus insgesamt 399 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1200 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	065001	80350	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80381	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80382	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80383	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80384	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001815	80512 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	80513 [†]	20
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001822	80514 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001557 (B1)	80686	60
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001558 (F2)	80687	60
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
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000890	80958	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000891	80969	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000892	80970	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	18001024	81080	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	18001025	81081	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	18001026	81082	40

- 20 334 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 48 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1095961301	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094025021	1
	Vitamin E NAT (H1107)	25022	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	1094025022	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	25022	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	25022	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
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamin E NAT (H1107)	65001	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	65101	3
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	65001	3
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	71501	4
Purren Apotheke	Vitamin E NAT (H1107)	945901	1
UNISAN	Vitamin E NAT (H1107)	71701	1
HCK	Vitamin E NAT (H1107)	14001822/0	1
Unisan 2.10.2015	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	15001557	1
Unisan 02.04.2016	Vitamin E NAT (H1107)	15001558/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001558	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	15001557/0	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001659/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000589/0	2
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	160005910	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000591/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000591/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000591	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16001246	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16001246	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000890	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	17000890/0	3
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	16001246/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000892/0	1

- 1779 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 802 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin E NAT (H1107)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	435	0	17 676
Typ B	0	1200	0	20 334
Typ C	0	47	1	1779

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 % (> 99,9188 %)	100,0000 % (> 98,6207 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	100,0000 % (> 99,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5917 %)	97,9167 % (> 91,6667 %)

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	18,84
80426	80426	0,00	19,92
80512	80512	0,00	21,74
80513	80513	0,00	22,50
80514	80514	0,00	20,30
80688	80688	0,00	27,65
80693	80693	0,00	28,20
80694	80694	0,00	26,38
80697	80697	0,00	28,59
80826	80826	0,00	19,82
80690	80690	0,00	26,35

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamine Komplex (H1100)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80073-2019-05-23
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

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine Komplex...	077101	80432	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001590	80485	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001589	80486	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex...	14001591	80487	40	beim Lieferant
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
Hepart	Vitamine Komplex...	17001751/0	80990	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 680 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 17 431 Spektren aus insgesamt 393 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 860 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001590	80485 [†]	20
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	80486 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001591	80487 [†]	20
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
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001654	80984	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001752/0	80991	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17000880/0	80992	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001753/0	80993	40
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001750/0	80994	40

- 20 674 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 76 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine Komplex (H1100)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014009901	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25201	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25101	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	Vitamine Komplex (H1100)	1014025401	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	4
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	10159548011	1
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	1015954801	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Vitamine Komplex (H1100)	49301	5
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49301	7
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49301	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	2
unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49202	5
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49202	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	48301	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	904006	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77001	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	74101	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1400159/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/1	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	2
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/1	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001276/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001277/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	15001277	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	16000957/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	16000958/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000958	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	16000962	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	17001750	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001750	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17000880/0	4
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17001750/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17001751/0	1

- 1751 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 794 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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	680	0	17 431
Typ B	0	860	0	20 674
Typ C	0	67	9	1751

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 % (> 99,9187 %)	100,0000 % (> 99,1176 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8804 %)	100,0000 % (> 99,3023 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5895 %)	88,1579 % (> 84,2105 %)

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
80827	80827	0,00	48,52
80990	80990	0,00	46,42
80486	80486	0,00	47,61
80487	80487	0,00	46,33
80638	80638	0,00	48,50
80642	80642	0,00	47,17
80647	80647	0,00	48,60
80648	80648	0,00	47,20
80349	80349	0,00	51,31
80432	80432	0,00	46,71
80485	80485	0,00	44,53
80637	80637	0,00	47,55
80640	80640	0,00	48,43
80643	80643	0,00	47,16
80646	80646	0,00	47,30
80411	80411	0,00	47,88
80431	80431	0,00	46,56

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Walnussblatt Extrakt (H1114)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	80904-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Walnussblatt Extrakt (H1114)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

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

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

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

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Walnussblatt Ext...	16001149	80904	40	beim Lieferant
Hepart	Walnussblatt Ext...	15001009	80908	40	beim Lieferant
Hepart	Walnussblatt Ext...	19000343/0	81162	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 41 472 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 17 991 Spektren aus insgesamt 407 Chargen von 115 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Walnussblatt Extrakt (H1114)	16001149	80907	40

- 21 494 Spektren aus insgesamt 542 Chargen von 98 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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 *Walnussblatt Extrakt (H1114)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 1827 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 829 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Walnussblatt Extrakt (H1114)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Walnussblatt Extrakt (H1114)* 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	17 991
Typ B	0	40	0	21 494
Typ C	0	0	0	1827

Die Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* 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 % (> 99,9194 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8833 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,5857 %)	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
80904	80904	0,00	21,69
81162	81162	0,00	27,65
80908	80908	0,00	32,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten 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 7 Chargen. Daran wurden 380 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	L-Prolin (H1051)	066401	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	60	beim Lieferant
Hepart	TopFlora multi f. . .	15001135	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn. . .	15000836	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn. . .	15000836	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2-Ca-Mn. . .	16000403	60	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 5 Chargen. Daran wurden 9 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
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	707801	2
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	25707	2
Hepart AG	Vitamin K2-Ca-Mn-Si K...	15000836/6	1
Unisan	L-Prolin (H1051)	66401	2
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).

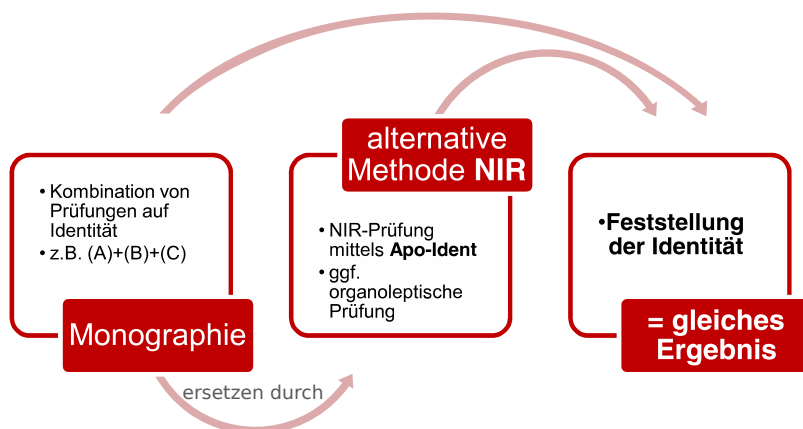


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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.

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Im *Apo-Ident Update 2019-02* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Heparin-Natrium
Hydrocortisonbutyrat
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Prednison
Triamcinolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid

Submodell 2

Beclometasondipropionat, wasserfreies
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat
Diphenylcyclopropenon
Gentamicinsulfat
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Oxybutyninhydrochlorid

Submodell 3

Alfatradiol
Chininhydrochlorid
Chininsulfat Dihydrat
Estriol
Pregnenolon
Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Submodell flüssig

2-Ethylhexyllaurat
Basiscreme DAC

Hydrophile Creme, nichtionisch DAB
Lanette®-Salbe (konserviert)
Squalan
Wollwachsalkoholcreme DAB/SR

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 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [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 ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- a-Liponsäure (H1000), [19](#)
Acacia Gum (H1001), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Acerola (H1413), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Aetheroleum Komplex (H1115), *siehe*
 [Antibiose forte Komplex \(H1115\)](#) /
 [Antibiose mite Komplex \(H1113\)](#) /
 [Pathogene Komplex \(H1803\)](#)
Amino V Komplex (H1400), *siehe*
 [Erbsprotein Komplex \(H1428\)](#) /
 [Amino V Komplex \(H1400\)](#)
Aminomix NAC (H1002), [23](#)
Antibiose forte Komplex (H1115), *siehe*
 [Antibiose forte Komplex \(H1115\)](#) /
 [Antibiose mite Komplex \(H1113\)](#) /
 [Pathogene Komplex \(H1803\)](#)
Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose
 mite Komplex (H1113) / Pathogene
 Komplex (H1803), [29](#)
Antibiose mite Komplex (H1113), *siehe*
 [Antibiose forte Komplex \(H1115\)](#) /
 [Antibiose mite Komplex \(H1113\)](#) /
 [Pathogene Komplex \(H1803\)](#)
Antioxidantien NAT Komplex (H1004), *siehe*
 [HCK-Gruppe II](#)
Argentum (H1116), [33](#)
Arginin (H1036), *siehe* [L-Arginin \(H1036\)](#)
Aroma Orange (H1405), *siehe* [HCK-Gruppe](#)
 [II](#)
Artischocke Extrakt (H1440), [37](#)

Baobab (H1410), [41](#)
Betain Hydrochlorid (H1119), [45](#)
Bioflavonoid Komplex (H1006), *siehe*
 [HCK-Gruppe II](#)
Bioflavonoide (H1006), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Biotin (H1007), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Bor (H1005), [49](#)
Brokkoli (H1415), [53](#)

Calcium (H1008), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Camu Camu (H1411), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Carnitin (H1038), *siehe* [L-Carnitin \(H1038\)](#)
Carnosin (H1041), *siehe* [L-Carnosin \(H1041\)](#)
Catechin-Extrakt (H1010), [57](#)
Chaga (H1011), [61](#)
Chiaprotein (H1431), [65](#)
Chrom (H1012), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Coenzym Q10 (H1013), [69](#)
Cranberry (H1408), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Curcumin und Piperin (H1014), [75](#)

Detox Komplex (H1111), *siehe* [Detox](#)
 [Komplex \(H1111\)](#) / [Wacholder](#)
 [\(H1112\)](#)
Detox Komplex (H1111) / Wacholder
 (H1112), [79](#)

Eibisch Extrakt (H1439), *siehe* [HCK-Gruppe](#)
 [I](#)
Eisen (H1015), *siehe* [Eisen \(H1015\)](#) / [Kupfer](#)
 [\(H1032\)](#)
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [83](#)
Enzian Extrakt (H1438), *siehe* [HCK-Gruppe](#)
 [I](#)
Enzyme Komplex (H1118), [89](#)
Erbsprotein Komplex (H1428), *siehe*
 [Erbsprotein Komplex \(H1428\)](#) /
 [Amino V Komplex \(H1400\)](#)
Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V
 Komplex (H1400), [93](#)

Flohsamenschalen (H1432), [99](#)
Folsäure (H1016), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)

Garcinia Cambogia (H1017), [103](#)
Ginkgo (H1024), [107](#)
Ginseng (H1018), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Glucosaminsulfat (H1019), [111](#)
Glutamin (H1043), *siehe* [L-Glutamin \(H1043\)](#)
Glutathion (H1020), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Glycin (H1021), [115](#)
Grüner Kaffee Extrakt (H1433), [123](#)
Granatapfel (H1409), [119](#)

Hanfprotein (H1406), [127](#)
HCK-Gruppe I, [131](#)
HCK-Gruppe II, [141](#)
Hefe Bio (H1407), [155](#)
Histaminblock Komplex (H1117), [159](#)

Ingwer Extrakt (H1437), [163](#)
Inositol Hexanicotinat (H1022), [167](#)
Isoflavone (H1025), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Isoleucin (H1045), *siehe* [L-Isoleucin \(H1045\)](#)

Kürbiskernprotein (H1429), [193](#)
Kakao (H1424), [171](#)
Kalium (H1030), [175](#)
Karotte (H1416), [181](#)
Kohlextrakt (H1121), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Kokos (H1418), [185](#)
Konjak (H1426), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Kreatin (H1031), [189](#)
Kupfer (H1032), *siehe* [Eisen \(H1015\)](#) /
 [Kupfer \(H1032\)](#)

L-5-HTP (H1035), [197](#)
L-5-Hydroxytryptophan (H1035), *siehe*
 [L-5-HTP \(H1035\)](#)
L-Arginin (H1036), [201](#)

- L-Carnitin (H1038), [205](#)
L-Carnosin (H1041), [211](#)
L-Glutamin (H1043), [223](#)
L-Isoleucin (H1045), [227](#)
L-Leucin (H1046), [231](#)
L-Lysin (H1047), [235](#)
L-Ornithin (H1048), [239](#)
L-Phenylalanin (H1049), [243](#)
L-Prolin NF (H1050), *siehe* [Prolin \(L-\) NF \(H1050\)](#)
L-Threonin (H1052), [247](#)
L-Tryptophan (H1053), [251](#)
L-Tyrosin (H1054), [255](#)
L-Valin (H1056), [263](#)
Leaky Gut Komplex (H1802), [215](#)
Leber Niere Komplex (H1801), [219](#)
Leucin (H1046), *siehe* [L-Leucin \(H1046\)](#)
Liponsäure (a-) (H1000), *siehe* [a-Liponsäure \(H1000\)](#)
Lupinprotein Komplex (H1427), [259](#)
Lycoplen (H1058), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Lysin (H1047), *siehe* [L-Lysin \(H1047\)](#)
- Magen Komplex (H1120), [267](#)
Magnesium (H1060), [271](#)
Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [277](#)
MSM (H1062), *siehe* [Methylsulfonylmethan MSM \(H1062\)](#)
- Na-Chondroitinsulfat (H1065), [281](#)
- OPC Grape Seed (H1066), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Ornithin (H1048), *siehe* [L-Ornithin \(H1048\)](#)
Orthocolon Komplex (H1800), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Orthovimin Neutral Komplex (H1403), [285](#)
- Pathogene Komplex (H1803), *siehe* [Antibiose forte Komplex \(H1115\) / Antibiose mite Komplex \(H1113\) / Pathogene Komplex \(H1803\)](#)
- PET Basis (H1503), [289](#)
PET Coenzym Q10 (H1505), [293](#)
PET Gelenke (H1501), [297](#)
PET Haut und Haare (H1504), [301](#)
PET Immunsystem (H1502), [305](#)
- PET Well-Aging (H1500), [309](#)
Phenylalanin (H1049), *siehe* [L-Phenylalanin \(H1049\)](#)
Prolin (L-) NF (H1050), [313](#)
- Rhodiola (H1064), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Rote Bete (H1414), [317](#)
- Safran Blüten (H1435), [321](#)
Safran Griffel (H1434), [325](#)
Sanddorn Bio (H1412), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Selen (H1067), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Selenhefe (H1068), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Silicium (H1070), [329](#)
Silymarin (H1071), [333](#)
Sonnenblumenkernprotein (H1430), [337](#)
Spurenelemente BAG (H1078), *siehe* [Spurenelemente BAG \(H1078\) / Zink \(H1110\)](#)
Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [341](#)
Spurenelemente JK (H1080), [345](#)
Spurenelemente SE (H1082), [351](#)
- Taurin (H1084), [357](#)
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), [361](#)
Vitamin C (H1104), [365](#)
Vitamin D3 (H1105), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Vitamin E NAT (H1107), [371](#)
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108), *siehe* [HCK-Gruppe I](#)
Vitamine Komplex (H1100), [377](#)
- Wacholder (H1112), *siehe* [Detox Komplex \(H1111\) / Wacholder \(H1112\)](#)
Waldfrucht (H1417), *siehe* [HCK-Gruppe II](#)
Walnussblatt Extrakt (H1114), [383](#)
- Zink (H1110), *siehe* [Spurenelemente BAG \(H1078\) / Zink \(H1110\)](#)