

# Validierungsdokumentation

## *HCK*

HiperScan GmbH

8. November 2021



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                                                            | <b>5</b>  |
| 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        |
| <b>Begriffserklärung</b>                                                                     | <b>13</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                                                                       | <b>17</b> |
| Validierproben                                                                               | 17        |
| Ergebnis der Validierung                                                                     | 17        |
| <b>Validierungsberichte</b>                                                                  | <b>19</b> |
| a-Liponsäure (H1000)                                                                         | 19        |
| Aminomix NAC (H1002)                                                                         | 25        |
| Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803) | 31        |
| Argentum (H1116)                                                                             | 37        |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)                                                              | 41        |
| Artischocke Extrakt (H1440)                                                                  | 47        |
| Beta-Glucan (H1442)                                                                          | 53        |
| Betain Hydrochlorid (H1119)                                                                  | 59        |
| Catechin-Extrakt (H1010)                                                                     | 63        |
| Chaga (H1011)                                                                                | 69        |
| Chiaprotein (H1431)                                                                          | 75        |
| Coenzym Q10 (H1013)                                                                          | 79        |
| Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)                                                    | 85        |
| Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)                                                               | 91        |
| Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)                                        | 97        |
| Flohenschalen (H1432)                                                                        | 103       |
| Garcinia Cambogia (H1017)                                                                    | 107       |
| Glucosaminsulfat (H1019)                                                                     | 113       |
| Glycin (H1021)                                                                               | 119       |
| Granatapfel (H1409)                                                                          | 125       |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)                                                                | 131       |
| Hanfprotein (H1406)                                                                          | 137       |
| HCK-Gruppe I                                                                                 | 141       |
| HCK-Gruppe II                                                                                | 155       |
| Hefe Bio (H1407)                                                                             | 175       |
| Histaminblock Komplex (H1117)                                                                | 179       |
| Inositol Hexanicotinat (H1022)                                                               | 183       |
| Kakao (H1424)                                                                                | 189       |
| Kalium (H1030)                                                                               | 193       |
| Karotte (H1416)                                                                              | 199       |
| Koffein Guarana Extrakt (H1425)                                                              | 205       |
| Kokos (H1418)                                                                                | 209       |
| Kreatin (H1031)                                                                              | 213       |
| Kürbiskernprotein (H1429)                                                                    | 219       |
| L-Arginin (H1036)                                                                            | 223       |
| L-Carnitin (H1038)                                                                           | 229       |
| L-Carnosin (H1041)                                                                           | 235       |
| Leaky Gut Komplex (H1802)                                                                    | 241       |
| Leber Niere Komplex (H1801)                                                                  | 247       |

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| L-Glutamin (H1043) . . . . .                                                      | 251        |
| L-Isoleucin (H1045) . . . . .                                                     | 257        |
| L-Leucin (H1046) . . . . .                                                        | 263        |
| L-Lysin (H1047) . . . . .                                                         | 269        |
| L-Ornithin (H1048) . . . . .                                                      | 275        |
| L-Phenylalanin (H1049) . . . . .                                                  | 281        |
| L-Threonin (H1052) . . . . .                                                      | 287        |
| L-Tryptophan (H1053) . . . . .                                                    | 293        |
| L-Tyrosin (H1054) . . . . .                                                       | 299        |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) . . . . .                                     | 305        |
| L-Valin (H1056) . . . . .                                                         | 309        |
| Magen Komplex (H1120) . . . . .                                                   | 313        |
| Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080) . . . . .                   | 317        |
| Methylsulfonylmethan MSM (H1062) . . . . .                                        | 325        |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403) . . . . .                                      | 331        |
| PET Coenzym Q10 (H1505) . . . . .                                                 | 337        |
| PET Gelenke (H1501) . . . . .                                                     | 341        |
| PET Haut und Haare (H1504) . . . . .                                              | 345        |
| PET Immunsystem (H1502) . . . . .                                                 | 349        |
| PET Well-Aging (H1500) . . . . .                                                  | 353        |
| Prolin (L-) NF (H1050) . . . . .                                                  | 357        |
| Rote Bete (H1414) . . . . .                                                       | 361        |
| Silymarin (H1071) . . . . .                                                       | 367        |
| Sonnenblumenkernprotein (H1430) . . . . .                                         | 373        |
| Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110) . . . . .                               | 377        |
| Taurin (H1084) . . . . .                                                          | 383        |
| Vitamin B6 (H1103) . . . . .                                                      | 389        |
| Vitamin C (H1104) . . . . .                                                       | 395        |
| Vitamin E NAT (H1107) . . . . .                                                   | 401        |
| Walnussblatt Extrakt (H1114) . . . . .                                            | 407        |
| <b>Anhang</b> . . . . .                                                           | <b>411</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> ) . . . . .                            | 411        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> ) . . . . .                             | 413        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> ) . . . . .                             | 417        |
| Anforderungen an die Validierung . . . . .                                        | 419        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i> . . . . . | 420        |
| <b>Literatur</b> . . . . .                                                        | <b>421</b> |
| <b>Index</b> . . . . .                                                            | <b>423</b> |

## 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  $M \geq 9$  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.

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].

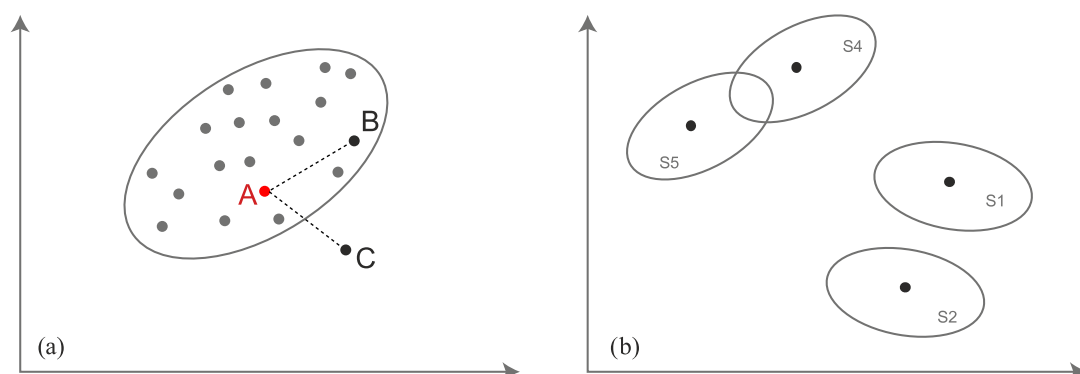


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

**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 51 665 Spektren von 2095 verschiedenen Chargen von insgesamt 125 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            | 115        | 495     | 25 021   |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 25 021 Spektren von 495 Chargen von 115 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            | 96         | 518     | 24 009   |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 24 009 Spektren von 518 Chargen von 96 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            | 67         | 1327    | 2635     |

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 2635 Spektren von 1327 Chargen von 67 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 24 964          | 57             | 1 701 428       |
| <b>Typ B</b> | 0              | 20 556          | 563            | 1 635 295       |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2257            | 242            | 179 315         |

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              |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,000 00 % (> 99,999 04 %) | 99,942 78 % (> 99,910 21 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,000 00 % (> 99,998 27 %) | 94,367 21 % (> 94,295 40 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,000 00 % (> 99,981 79 %) | 86,767 97 % (> 86,173 73 %) |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>a-Liponsäure (H1000)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80022-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| a-Liponsäure (H1000)    | 7     | 6     | 21    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Coenzym Q10 (H1013)  | 49,24                  | –                              |
| Aminomix NAC (H1002) | 57,59                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1... | 14001726       | 80491     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1... | 15001526(B1.2) | 80681     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1... | 14000497       | 80682     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1... | 20001859       | 81281     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1... | 20002669       | 81309     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 378 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 24 643 Spektren aus insgesamt 486 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 <sup>†</sup> 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.

- 320 Spektren von 6 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------|-----------|----------|
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 066601         | 80369     | 40       |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 15001526(B1.1) | 80680     | 60       |
| 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       |

- 23 689 Spektren aus insgesamt 512 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 43 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------------|------------|----------|
| HCK       | a-Liponsäure (H1000) | 14000497/0 | 1        |
| HCK       | a-Liponsäure (H1000) | 14000497-2 | 1        |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 15001526-2 | 2        |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 66601      | 2        |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 18000250   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz             | Charge      | Spektren |
|----------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Hepart                     | a-Liponsäure (H1000) | 20001859/0  | 1        |
| Hepart                     | a-Liponsäure (H1000) | 18000250/3  | 1        |
| Hepart                     | a-Liponsäure (H1000) | 18000250/0  | 1        |
| Hepart / Unisan            | a-Liponsäure (H1000) | 150015262   | 1        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 1313025701  | 2        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 25701       | 1        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 54301       | 1        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 14000497/1  | 1        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 150001526/2 | 1        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 15001526/2  | 3        |
| Hepart AG                  | a-Liponsäure (H1000) | 18000250/1  | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | a-Liponsäure (H1000) | 20001859    | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | a-Liponsäure (H1000) | 20001859/1  | 1        |
| Th. Geyer                  | a-Liponsäure (H1000) | 15001526/0  | 1        |
| unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 66601       | 1        |
| unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | H100031     | 1        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 993101      | 2        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 25701       | 6        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 1312993101  | 1        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 66601       | 1        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 14001726    | 2        |
| Unisan                     | a-Liponsäure (H1000) | 14000497    | 1        |
| Unisan GmbH, 78465 Kons... | a-Liponsäure (H1000) | 25701       | 2        |
| Unisan/Hepart AG           | a-Liponsäure (H1000) | 25701       | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | a-Liponsäure (H1000) | 54301       | 1        |

- 2592 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1296 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 378             | 0              | 24 643          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 312             | 8              | 23 689          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 41              | 2              | 2592            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,4127 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8788 %) | 97,5000 % (> 96,5625 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7091 %) | 95,3488 % (> 88,3721 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80321     | 80321              | 0,00                      | 62,44                           |
| 80482     | 80482              | 0,00                      | 81,13                           |
| 80491     | 80491              | 0,00                      | 62,57                           |
| 80681     | 80681              | 0,00                      | 64,13                           |
| 80682     | 80682              | 0,00                      | 64,10                           |
| 81281     | 81281              | 0,00                      | 58,03                           |
| 81309     | 81309              | 0,00                      | 57,91                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Aminomix NAC (H1002)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80003-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Aminomix NAC (H1002)    | 10    | 16    | 27    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)   | 16,90                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                   | 19,60                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)  | 23,14                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1429)            | 23,29                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                  | 25,62                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                   | 32,77                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)      | 33,13                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                | 36,53                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)           | 37,65                  | —                              |
| Hanfprotein (H1406)                  | 39,36                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)              | 41,74                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                    | 42,00                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                   | 43,39                  | —                              |
| Calcium L-(+)-Lactat Komplex (H1008) | 43,58                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                 | 44,01                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                   | 46,17                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                  | 47,25                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                 | 49,87                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                  | 50,45                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1... | 15000297 (F2) | 80544     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1... | 15000320      | 80545     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1... | 15000321      | 80546     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1... | 15000319 (F2) | 80549     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1... | 210008-03-02  | 81348     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 24 461 Spektren aus insgesamt 483 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 <sup>†</sup> 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.

- 880 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000295      | 80537     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000295 (F2) | 80539     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000298 (F2) | 80540     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000298      | 80541     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000297      | 80542     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000297 (B1) | 80543     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000321 (B1) | 80547     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 15000319      | 80548     | 60       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000771      | 80937     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000770      | 80947     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000769      | 80948     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000768 | 80949     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000767 | 80950     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 17000766 | 80951     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 19002356 | 81214     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 20001550 | 81285     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 14000259 | 80408     | 40       |
| Hepart    | Aminomix NAC (H1002) | 041401   | 80457     | 40       |

- 23 129 Spektren aus insgesamt 500 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz             | Charge     | Spektren |
|----------------------------|----------------------|------------|----------|
| Euro OTC                   | Aminomix NAC (H1002) | 16001017/0 | 1        |
| HCK                        | Aminomix NAC (H1002) | 15000297/0 | 1        |
| HCK                        | Aminomix NAC (H1002) | 15000320-0 | 1        |
| HCK                        | Aminomix NAC (H1002) | 16001453   | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 16001453/0 | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 16001452-0 | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 16001453-1 | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 17000766   | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 17000766/0 | 2        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 18001998/0 | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 19000543/0 | 1        |
| Hepart                     | Aminomix NAC (H1002) | 19002356/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 1054019101 | 2        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 41402      | 2        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 41401      | 2        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 15000320   | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 16001452   | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 16001552/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 17000766/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 17000766   | 1        |
| Hepart AG                  | Aminomix NAC (H1002) | 19000543/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Aminomix NAC (H1002) | 1054019101 | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Aminomix NAC (H1002) | 19002356/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Aminomix NAC (H1002) | 20000735/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Aminomix NAC (H1002) | 20001550/0 | 1        |
| unisan                     | Aminomix NAC (H1002) | 15000297   | 1        |
| Unisan                     | Aminomix NAC (H1002) | 971701     | 1        |
| Unisan                     | Aminomix NAC (H1002) | 19101      | 1        |
| Unisan                     | Aminomix NAC (H1002) | 41401      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-------------------|----------------------|-------------|----------|
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 41402       | 4        |
| 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) | 15000320    | 1        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 15000320/0  | 2        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 15000298/0  | 1        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 165001017/0 | 1        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 16001017/0  | 1        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 16001453/0  | 1        |
| Unisan            | Aminomix NAC (H1002) | 17000766    | 2        |
| Unisan 02.04.2016 | Aminomix NAC (H1002) | 15000320/0  | 1        |
| Unisan/Hepart AG  | Aminomix NAC (H1002) | 41402       | 1        |
| unisan            | Aminomix NAC (H1002) |             | 1        |

- 2578 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1291 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 24 461          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 880             | 0              | 23 129          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 54              | 3              | 2578            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8785 %) | 100,0000 % (> 99,3182 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7072 %) | 94,7368 % (> 89,4737 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80312     | 80312              | 0,00                      | 33,29                           |
| 80314     | 80314              | 0,00                      | 34,69                           |
| 80407     | 80407              | 0,00                      | 34,70                           |
| 80444     | 80444              | 0,00                      | 25,04                           |
| 80447     | 80447              | 0,00                      | 24,08                           |
| 80538     | 80538              | 0,00                      | 32,10                           |
| 80544     | 80544              | 0,00                      | 34,68                           |
| 80545     | 80545              | 0,00                      | 28,43                           |
| 80546     | 80546              | 0,00                      | 34,43                           |
| 80549     | 80549              | 0,00                      | 29,79                           |
| 81348     | 81348              | 0,00                      | 19,60                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                                                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)</b> |
| Substanzklasse                     | HCK                                                                                                 |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                                                          |
| Berichtsnummer                     | 80675-2021-11-08                                                                                    |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                                                                      | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803) | 5     | 6     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 16,67                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 16,89                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 18,81                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 20,47                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 23,97                  | —                              |
| Histaminblock Komplex (H1117)         | 24,20                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 25,86                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 27,26                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 28,69                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 31,84                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 33,23                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 36,61                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 43,89                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 44,93                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 45,90                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 46,42                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 47,93                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 48,43                  | —                              |
| Argentum (H1116)                      | 52,40                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antibiose forte ... | 17001137 | 80912     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antibiose mite K... | 16001074 | 80900     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antibiose mite K... | 16001073 | 80903     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Pathogene Komple... | 18000637 | 81038     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 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.
- 24 801 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 112 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 <sup>†</sup> 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.

- 240 Spektren von 6 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|--------------|-----------|----------|
| Hepart    | Antibiose forte Komplex (H11... | 17001151     | 81019     | 40       |
| Hepart    | Antibiose forte Komplex (H11... | 19000078     | 81152     | 40       |
| 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       |

- 23 769 Spektren aus insgesamt 512 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 24 801          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 40             | 23 769          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8789 %) | 83,3333 % (> 82,0833 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80675     | 80675              | 0,00                      | 130,17                          |
| 80900     | 80900              | 0,00                      | 18,81                           |
| 80903     | 80903              | 0,00                      | 29,62                           |
| 80912     | 80912              | 0,00                      | 91,21                           |
| 81038     | 81038              | 0,00                      | 22,96                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Argentum (H1116)</b>                                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80674-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Argentum (H1116)        | 2     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eisen (H1015)             | 11,08                  | —                              |
| Kupfer (H1032)            | 20,24                  | —                              |
| Magnesium (H1060)         | 46,45                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017) | 59,45                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Argentum (H1116) | 16001077 | 80890     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 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.
- 24 921 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 *Argentum (H1116)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Argentum (H1116)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 24 921          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9342 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80674            | 80674                     | 0,00                             | 12,28                                  |
| 80890            | 80890                     | 0,00                             | 15,62                                  |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Artemisia annua Extrakt (H1118)</b>                          |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80665-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Artemisia annua Extrakt (H1118)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe         | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Artemisia annua Extrakt (H1118) | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 12,88                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 17,35                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 18,40                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 20,19                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 22,04                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 22,23                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 22,29                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 22,97                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 24,37                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 24,47                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 24,61                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 27,78                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 33,52                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,91                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 34,13                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 34,47                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 34,59                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 34,88                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 35,33                  | —                              |
| Rote Bete (H1414)                     | 35,65                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 35,96                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 36,08                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 36,89                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 37,32                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                   | 37,89                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)        | 38,60                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 38,84                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1426)            | 39,48                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 39,76                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 40,39                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 40,61                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 42,64                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 43,24                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 43,42                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 44,37                  | —                              |
| Biotin (H1007)                        | 45,25                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 45,78                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 45,92                  | —                              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aminomix NAC (H1002)      | 46,77                  | —                              |
| Baobab (H1410)            | 47,77                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802) | 48,28                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)            | 48,31                  | —                              |
| Glutathion (H1020)        | 50,20                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Artemisia annua ... | 15001134 | 80665     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Artemisia annua ... | 20000169 | 81292     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Artemisia annua ... | 21000173 | 81332     | 40       | beim Lieferant |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24881 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Artemisia annua Extrakt (H11... | 19002655 | 81291     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Artemisia annua Extrakt (H1118)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Artemisia annua Extrakt (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 *Artemisia annua Extrakt (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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 24 881          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 40             | 23 968          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8810 %) | 0,0000 % (≥ 0,0000 %)    |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 20,19                           |
| 81292     | 81292              | 0,00                      | 24,47                           |
| 81332     | 81332              | 0,00                      | 22,23                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Artischocke Extrakt (H1440)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81088-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Artischocke Extrakt (H1440) | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Wacholder (H1112)                     | 17,34                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 20,00                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 21,68                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 21,76                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 22,47                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 22,99                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 26,07                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 26,25                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 27,18                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 28,99                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 29,31                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 29,71                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 36,59                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 36,88                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 36,88                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 40,30                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 40,73                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 40,96                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 41,48                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 42,19                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 42,96                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 43,73                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 45,09                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 45,61                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1426)            | 46,98                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 48,69                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 49,16                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 50,00                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 50,46                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Artischocke Extr... | 20001312 | 81278     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Artischocke Extr... | 21001670 | 81372     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 891 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Artischocke Extrakt (H1440) | 20000368 | 81234     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 24 891          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 81088     | 81088                  | 0,00                         | 17,34                              |
| 81278     | 81278                  | 0,00                         | 24,61                              |
| 81372     | 81372                  | 0,00                         | 22,67                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Beta-Glucan (H1442)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10004597-2021-11-08                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Beta-Glucan (H1442)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
 Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
 AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Beta-Glucan (H1442)     | 3     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 19,60                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 20,10                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 20,89                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 21,10                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 25,04                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 27,28                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 30,46                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 32,36                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 32,56                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 34,13                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 34,27                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 34,71                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 35,75                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 37,61                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 39,12                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 41,66                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 42,11                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 43,25                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 45,35                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 45,39                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 48,11                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 49,25                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 49,59                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 49,85                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 49,97                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 51,30                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Beta-Glucan (H14... | 19002633/0 | 81325     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Beta-Glucan (H14... | 20001555   | 81326     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Beta-Glucan (H14... | 21001008   | 81354     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 891 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 *Beta-Glucan (H1442)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Beta-Glucan (H1442)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Beta-Glucan (H1442)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Beta-Glucan (H1442)* 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 24 891          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Beta-Glucan (H1442)* 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 81325     | 81325              | 0,00                      | 31,57                           |
| 81326     | 81326              | 0,00                      | 32,56                           |
| 81354     | 81354              | 0,00                      | 33,97                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Betain Hydrochlorid (H1119)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80926-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Betain Hydrochlorid (H1119) | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ginkgo (H1024)                        | 23,07                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 26,87                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 30,08                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 36,36                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 38,44                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 46,27                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 50,24                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Betain Hydrochlo... | 19000533 | 81169     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Betain Hydrochlorid (H1119) | 19001723 | 81203     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 24 941          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 47,94                           |
| 81169     | 81169              | 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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Catechin-Extrakt (H1010)</b>                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80031-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Catechin-Extrakt (H1010) | 7     | 0     | 17    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Carnitin (H1038)                    | 15,61                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 20,49                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 21,91                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 22,13                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 26,05                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)              | 27,86                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 28,63                  | —                              |
| Bioflavonoid Komplex (H1006)          | 33,58                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 35,35                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)               | 38,81                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 40,02                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 40,97                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 41,42                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 43,24                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 45,18                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 45,43                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 45,68                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 46,21                  | —                              |
| OPC Grape Seed (H1066)                | 48,49                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 48,81                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                      | 49,88                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Catechin-Extrakt... | 062701     | 80339     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Catechin-Extrakt... | 062801     | 80340     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Catechin-Extrakt... | 15000206   | 80555     | 60       | 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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 24 721 Spektren aus insgesamt 486 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 <sup>†</sup> 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Catechin-Extrakt (H1010) | 15000206 | 80872     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 30 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------|-------------|----------|
| HCK                        | Catechin-Extrakt (H1010) | 62901       | 1        |
| Heaprt AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409/2  | 1        |
| Hepart                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 115000206/5 | 1        |
| Hepart                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409    | 1        |
| Hepart                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409/3  | 2        |
| Hepart                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 18001420/0  | 1        |
| Hepart / Unisan            | Catechin-Extrakt (H1010) | 170004092   | 1        |
| Hepart AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 1574018601  | 1        |
| Hepart AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 18601       | 2        |
| Hepart AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 130208020   | 1        |
| Hepart AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 15000206/2  | 1        |
| Hepart AG                  | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409/2  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Catechin-Extrakt (H1010) | 1571025702  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Catechin-Extrakt (H1010) | 18601       | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Catechin-Extrakt (H1010) | 62901       | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Catechin-Extrakt (H1010) | 18001420/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Catechin-Extrakt (H1010) | 18001420/1  | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 1571681501  | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 1571025702  | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 25702       | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 130208020   | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 681501      | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 62801       | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 62901       | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 15000206/2  | 1        |
| Unisan                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409    | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Catechin-Extrakt (H1010) | 18601       | 1        |
| Hepart                     | Catechin-Extrakt (H1010) | 17000409/0  | 1        |

- 2605 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1302 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 300             | 0              | 24 721          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 18              | 12             | 2605            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7124 %) | 60,0000 % (> 50,0000 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80338     | 80338              | 0,00                      | 33,58                           |
| 80339     | 80339              | 0,00                      | 44,24                           |
| 80340     | 80340              | 0,00                      | 20,49                           |
| 80555     | 80555              | 0,00                      | 32,10                           |
| 80849     | 80849              | 0,00                      | 32,98                           |
| 80880     | 80880              | 0,00                      | 26,35                           |
| 81144     | 81144              | 0,00                      | 43,39                           |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chaga (H1011)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80032-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chaga (H1011)           | 4     | 1     | 7     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Walnussblatt Extrakt (H1114) | 24,33                  | —                              |
| Kupfer (H1032)               | 24,62                  | —                              |
| Eisen (H1015)                | 49,08                  | —                              |
| Argentum (H1116)             | 63,61                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Chaga (H1011) | 16000976 | 80825     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Chaga (H1011) | 17001560 | 80952     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 180 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.

- 24841 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Chaga (H1011) | 16000235 | 80763     | 60       |

- 23949 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 11 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz      | Charge     | Spektren |
|------------------|---------------|------------|----------|
| HCK              | Chaga (H1011) | 14001688/5 | 1        |
| Hepart           | Chaga (H1011) | 16000235-1 | 3        |
| Hepart           | Chaga (H1011) | 17001560/1 | 1        |
| Purren Apotheke  | Chaga (H1011) | 1514675601 | 1        |
| Unisan           | Chaga (H1011) | 64001      | 2        |
| Unisan           | Chaga (H1011) | 14001688   | 1        |
| Unisan           | Chaga (H1011) | 16000235   | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Chaga (H1011) | 46701      | 1        |

- 2624 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1312 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 24 841          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 23 949          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 11              | 0              | 2624            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8808 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7311 %) | 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                      | 76,76                           |
| 80493     | 80493              | 0,00                      | 42,13                           |
| 80825     | 80825              | 0,00                      | 32,61                           |
| 80952     | 80952              | 0,00                      | 31,05                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chiaprotein (H1431)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81009-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chiaprotein (H1431)     | 3     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Immunsystem (H1502)         | 27,22                  | —                              |
| PET Basis (H1503)               | 41,12                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 43,54                  | —                              |
| Hanfprotein (H1406)             | 44,64                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 53,36                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Chiaprotein (H14... | 20000513   | 81227     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chiaprotein (H1431)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 901 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |



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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 37,35                           |
| 81157     | 81157              | 0,00                      | 27,22                           |
| 81227     | 81227              | 0,00                      | 28,38                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Coenzym Q10 (H1013)                                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80015-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Coenzym Q10 (H1013)     | 10    | 4     | 33    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin E NAT (H1107)              | 16,86                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 25,67                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 38,11                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)            | 40,75                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 44,22                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)     | 45,71                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)             | 46,80                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 46,83                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                 | 48,38                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)             | 50,02                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H10... | 14001546   | 80587     | 60       | beim Lieferant |
| 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 |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H10... | 19002493/4 | 81213     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H10... | 20002171   | 81308     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H10... | 20002839   | 81346     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 24 501 Spektren aus insgesamt 484 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 <sup>†</sup> 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.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|--------------|-----------|----------|
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402/4   | 80795     | 40       |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402     | 80882     | 40       |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 20000802     | 81257     | 40       |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 210015-36-37 | 81373     | 50       |

- 23 839 Spektren aus insgesamt 514 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 93 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz            | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------|-------------|----------|
| HCK                        | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546/4  | 2        |
| HCK                        | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546-2  | 1        |
| HCK                        | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/1  | 1        |
| Hedinger                   | Coenzym Q10 (H1013) | 15601       | 4        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402-4  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402-2  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/0  | 2        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402/1  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402-3  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598-2  | 2        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001599    | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/1  | 2        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/2  | 5        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 18001598    | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001599/2  | 12       |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/3  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 20000802/0  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 19002492    | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 20002839/0  | 1        |
| Hepart / Unisan            | Coenzym Q10 (H1013) | 160015991   | 1        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 1194015601  | 2        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 130521-300  | 5        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 16001599/1  | 2        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 18000792/1  | 1        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598/1  | 1        |
| Hepart AG                  | Coenzym Q10 (H1013) | 19002493/1  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Coenzym Q10 (H1013) | 1194015601  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Coenzym Q10 (H1013) | 15601       | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 20002171    | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 2000080     | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 20000802/0  | 3        |
| Hepart AG/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 200002171/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 20002839/1  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Coenzym Q10 (H1013) | 200002171/1 | 1        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 992501      | 1        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 15601       | 4        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 1194015601  | 2        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | H101311     | 1        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 130521-300  | 4        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546/1  | 2        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546    | 2        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402/0  | 2        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16000402    | 1        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598    | 1        |
| Unisan                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001599    | 1        |
| UNISAN                     | Coenzym Q10 (H1013) | 130521-300  | 2        |
| UNISAN                     | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546    | 2        |
| Unisan 02.04.2016          | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546/3  | 1        |
| Unisan 2.10.2015           | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546/2  | 1        |
| Hepart                     | Coenzym Q10 (H1013) | 16001598    | 1        |

- 2542 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1282 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 24 501          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 23 839          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 77              | 16             | 2542            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8792 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7050 %) | 82,7957 % (> 79,5699 %)  |

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                      | 30,11                           |
| 80484     | 80484              | 0,00                      | 25,81                           |
| 80587     | 80587              | 0,00                      | 46,98                           |
| 80794     | 80794              | 0,00                      | 27,73                           |
| 80850     | 80850              | 0,00                      | 23,35                           |
| 80854     | 80854              | 0,00                      | 23,92                           |
| 80881     | 80881              | 0,00                      | 34,97                           |
| 81048     | 81048              | 0,00                      | 31,88                           |
| 81049     | 81049              | 0,00                      | 37,61                           |
| 81213     | 81213              | 0,00                      | 33,91                           |
| 81308     | 81308              | 0,00                      | 33,93                           |
| 81346     | 81346              | 0,00                      | 37,32                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)</b>                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80702-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                   | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112) | 4     | 2     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111) / Wacholder (H1112)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Safran Griffel (H1434)                | 17,54                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 19,32                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 19,36                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 19,87                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 19,91                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 21,39                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 24,39                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 26,97                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 27,33                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 31,85                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 32,18                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 33,25                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,65                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 33,75                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 33,87                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 35,14                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 35,19                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 35,90                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 36,46                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 36,54                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 38,82                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 39,41                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 40,88                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 41,52                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 41,97                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 42,07                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 44,63                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 45,95                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 46,06                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 46,89                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)                   | 47,64                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 47,81                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 48,96                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 49,02                  | —                              |
| Acacia Gum (H1001)                    | 49,44                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Detox Komplex (H1111)* / *Wacholder (H1112)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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    | Detox Komplex (H... | 16001075(MM) | 80894     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Detox Komplex (H... | 16001076     | 80895     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Wacholder (H1112)   | 15001004     | 80702     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Wacholder (H1112)   | 16000683     | 80891     | 40       | beim Lieferant |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 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.
- 24 841 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|
| Hepart    | Detox Komplex (H1111) | 16001075(Nr.5-7) | 80892     | 40       |
| Hepart    | Detox Komplex (H1111) | 16001075(Nr.1-4) | 80893     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 24 841          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80702     | 80702              | 0,00                      | 24,39                           |
| 80891     | 80891              | 0,00                      | 27,18                           |
| 80894     | 80894              | 0,00                      | 20,04                           |
| 80895     | 80895              | 0,00                      | 19,36                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)                                  |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80341-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Eisen (H1015) / Kupfer (H1032) | 12    | 9     | 40    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Argentum (H1116)                   | 9,78                   | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 36,44                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 38,65                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)           | 42,78                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 46,58                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)       | 57,74                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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    | Eisen (H1015)  | 14000285      | 80510     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 040901        | 80511     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 040901        | 80568     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 14000285      | 80569     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001258      | 80650     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001259 (B1) | 80651     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001259      | 80653     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 20002186      | 81305     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 21000845      | 81367     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 130415        | 80341     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 15000211      | 80536     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 19001347      | 81222     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 20002434      | 81297     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 21000943      | 81356     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 740 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 24 281 Spektren aus insgesamt 481 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 <sup>†</sup> 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.

- 470 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|--------------|-----------|----------|
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001259(F2) | 80649     | 60       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001258(F2) | 80652     | 60       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 15001258(B1) | 80654     | 60       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 17000279     | 80917     | 40       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 20000399     | 81254     | 40       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 20000089/0   | 81255     | 40       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 20002902     | 81347     | 40       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 21001399     | 81381     | 50       |
| Hepart    | Kupfer (H1032) | 15000211/5   | 80875     | 40       |
| Hepart    | Eisen (H1015)  | 14000285     | 80413     | 40       |

- 23 539 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.



- 99 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz       | Charge     | Spektren |
|----------------------------|----------------|------------|----------|
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Eisen (H1015)  | 15001259/2 | 2        |
| HCK                        | Eisen (H1015)  | 15001258/1 | 1        |
| HCK                        | Eisen (H1015)  | 15001258-1 | 1        |
| HCK                        | Eisen (H1015)  | 15001258-0 | 1        |
| HCK                        | Eisen (H1015)  | 15001259-0 | 2        |
| HCK                        | Eisen (H1015)  | 1259       | 1        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 15001259/1 | 3        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 15001258-4 | 1        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 15001259/2 | 2        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 17000279/1 | 2        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 17000279/0 | 2        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 20000399/0 | 1        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 2002186    | 1        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 17000279   | 1        |
| Hepart                     | Eisen (H1015)  | 20002186/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Eisen (H1015)  | 1114998701 | 1        |
| Hepart AG                  | Eisen (H1015)  | 1114040901 | 2        |
| Hepart AG                  | Eisen (H1015)  | 40901      | 3        |
| Hepart AG                  | Eisen (H1015)  | 15001258/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Eisen (H1015)  | 1114998701 | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Eisen (H1015)  | 20000399/0 | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Eisen (H1015)  | 20002186   | 1        |
| Hepart/Unisan              | Eisen (H1015)  | 15001258/1 | 1        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 998701     | 6        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 1114998701 | 3        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 1114603206 | 1        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 1114040901 | 2        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 40901      | 9        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 14000285   | 1        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 14000285/1 | 2        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 14000285/5 | 1        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 15001258/0 | 1        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 15001259   | 2        |
| Unisan                     | Eisen (H1015)  | 15001258/2 | 2        |
| UNISAN                     | Eisen (H1015)  | 14000285   | 1        |
| Unisan 02.04.2016          | Eisen (H1015)  | 15001258/0 | 1        |
| Unisan 11.08.2105          | Eisen (H1015)  | 14000285/2 | 1        |
| Unisan 2.10.2015           | Eisen (H1015)  | 14000285/3 | 2        |
| Unisan/Hepart              | Eisen (H1015)  | 15001259/0 | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Eisen (H1015)  | 40901      | 1        |
| Caelo                      | Kupfer (H1032) | 933901     | 1        |
| Hepart                     | Kupfer (H1032) | 150002117  | 1        |
| Hepart                     | Kupfer (H1032) | 15000211/5 | 1        |
| Hepart                     | Kupfer (H1032) | 19001347/0 | 1        |
| Hepart                     | Kupfer (H1032) | 15000211/8 | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 1544007901 | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 1544046401 | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 130415-K1  | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 46401      | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 13041501   | 1        |
| Hepart AG                  | Kupfer (H1032) | 15000211/4 | 2        |
| Unisan                     | Kupfer (H1032) | 46401      | 2        |
| Unisan                     | Kupfer (H1032) | 7901       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz       | Charge     | Spektren |
|------------------|----------------|------------|----------|
| Unisan           | Kupfer (H1032) | 933901     | 1        |
| Unisan           | Kupfer (H1032) | 15000211/0 | 1        |
| Unisan           | Kupfer (H1032) | 15000211   | 1        |
| UNISAN           | Kupfer (H1032) | 13041501   | 5        |
| Unisan           | Kupfer (H1032) | 1542933901 | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Kupfer (H1032) | 13041501   | 1        |
| Hepart           | Eisen (H1015)  | 15001258   | 2        |
| Hepart           | Eisen (H1015)  | 20002186   | 1        |

- 2536 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1275 Chargen von 65 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 714             | 26             | 24 281          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 470             | 0              | 23 539          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 99              | 0              | 2536            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9331 %) | 96,4865 % (> 96,0811 %)  |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8786 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7048 %) | 100,0000 % (> 93,9394 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80341     | 80341                  | 0,00                         | 26,09                              |
| 80510     | 80510                  | 0,00                         | 20,01                              |
| 80511     | 80511                  | 0,00                         | 20,89                              |
| 80536     | 80536                  | 0,00                         | 38,14                              |
| 80568     | 80568                  | 0,00                         | 17,85                              |
| 80569     | 80569                  | 0,00                         | 20,02                              |
| 80650     | 80650                  | 0,00                         | 12,55                              |
| 80651     | 80651                  | 0,00                         | 12,10                              |
| 80653     | 80653                  | 0,00                         | 12,25                              |
| 81222     | 81222                  | 0,00                         | 24,04                              |
| 81297     | 81297                  | 0,00                         | 20,62                              |
| 81305     | 81305                  | 0,00                         | 9,78                               |
| 81356     | 81356                  | 0,00                         | 26,45                              |
| 81367     | 81367                  | 0,00                         | 17,58                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80749-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                               | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400) | 13    | 25    | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115)     | 20,46                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 25,80                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1429)           | 37,45                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 40,70                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)          | 53,26                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 15001366(B1) | 80750     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 16001268     | 80820     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 16001229     | 80821     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 15001365     | 80862     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 17000382     | 80885     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 18000194     | 80995     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Amino V Komplex ... | 18000803     | 81051     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Erbsprotein Komp... | 17001708     | 81006     | 40       | beim Lieferant |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Erbsprotein Komp... | 17001707 | 81007     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Erbsprotein Komp... | 18001019 | 81075     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Erbsprotein Komp... | 19001643 | 81220     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Erbsprotein Komp... | 20002115 | 81304     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 24 461 Spektren aus insgesamt 480 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 <sup>†</sup> 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.

- 1160 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| 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) | 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       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------|-----------|----------|
| 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       |
| Hepart    | Erbsprotein Komplex (H1428) | 18001020 | 81076     | 40       |
| Hepart    | Erbsprotein Komplex (H1428) | 20000371 | 81236     | 40       |
| Hepart    | Erbsprotein Komplex (H1428) | 20000372 | 81237     | 40       |
| Hepart    | Erbsprotein Komplex (H1428) | 20002088 | 81302     | 40       |
| Hepart    | Erbsprotein Komplex (H1428) | 20002087 | 81303     | 40       |

- 22 849 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------|----------|
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 16001229-0 | 1        |

- 2634 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1319 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 24 461          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1160            | 0              | 22 849          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 2634            |



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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8784 %) | 100,0000 % (> 99,4828 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,0261 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80749     | 80749              | 0,00                      | 23,91                           |
| 80750     | 80750              | 0,00                      | 24,03                           |
| 80820     | 80820              | 0,00                      | 24,72                           |
| 80821     | 80821              | 0,00                      | 25,20                           |
| 80862     | 80862              | 0,00                      | 22,39                           |
| 80885     | 80885              | 0,00                      | 23,41                           |
| 80995     | 80995              | 0,00                      | 22,97                           |
| 81006     | 81006              | 0,00                      | 20,46                           |
| 81007     | 81007              | 0,00                      | 21,58                           |
| 81051     | 81051              | 0,00                      | 23,03                           |
| 81075     | 81075              | 0,00                      | 21,47                           |
| 81220     | 81220              | 0,00                      | 22,80                           |
| 81304     | 81304              | 0,00                      | 20,80                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Flohsamenschalen (H1432)                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81012-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Flohsamenschalen (H1432) | 2     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen* (H1432) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen* (H1432) in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 28,20                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 29,48                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                 | 29,98                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)              | 32,37                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 35,62                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 36,40                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 37,80                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)        | 38,39                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403) | 41,81                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                   | 43,03                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                     | 46,33                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)            | 47,73                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 49,46                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen* (H1432) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24941 Spektren aus insgesamt 491 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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              | 24 941          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 32,37                           |
| 81161     | 81161              | 0,00                      | 38,69                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Garcinia Cambogia (H1017)</b>                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80037-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Garcinia Cambogia (H1017) | 6     | 2     | 8     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017) in der Substanzklasse HCK auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 17,42                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 17,54                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 18,59                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 20,60                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 22,67                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 23,56                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 24,12                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 24,50                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 24,60                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 26,46                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 26,50                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 28,70                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 28,74                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 29,67                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 31,63                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 31,92                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 34,04                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 34,13                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 34,77                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 35,49                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 37,28                  | —                              |
| Histaminblock Komplex (H1117)         | 37,96                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 38,57                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 38,69                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 38,88                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 40,77                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)           | 42,88                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 43,01                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 43,40                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 45,40                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 45,59                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 45,74                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 46,00                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 46,08                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 46,10                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 46,55                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 47,10                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 49,11                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eibisch Extrakt (H1439) | 49,88                  | –                              |
| Acerola (H1413)         | 51,11                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Garcinia Cambogi... | 15001048 (F2) | 80660     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Garcinia Cambogi... | 17000873      | 80956     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Garcinia Cambogi... | 18001849      | 81150     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Garcinia Cambogi... | 21001144      | 81378     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia* (H1017). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 24 691 Spektren aus insgesamt 487 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 <sup>†</sup> 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 2 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Garcinia Cambogia (H1017) | 15001048      | 80661     | 60       |
| Hepart    | Garcinia Cambogia (H1017) | 15001048 (B1) | 80662     | 60       |

- 23 889 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Garcinia Cambogia (H1017)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                  | Charge     | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------|----------|
| HCK       | Garcinia Cambogia (H1017) | 14001687/2 | 1        |
| Hepart    | Garcinia Cambogia (H1017) | 16001252   | 1        |
| Hepart    | Garcinia Cambogia (H1017) | 16001252/1 | 1        |
| Hepart AG | Garcinia Cambogia (H1017) | 1221007401 | 1        |
| Hepart AG | Garcinia Cambogia (H1017) | 7401       | 2        |
| Hepart AG | Garcinia Cambogia (H1017) | 18001849/0 | 2        |
| Unisan    | Garcinia Cambogia (H1017) | 1221007401 | 1        |
| Unisan    | Garcinia Cambogia (H1017) | 56601      | 1        |
| Unisan    | Garcinia Cambogia (H1017) | 16001252/0 | 1        |
| Unisan    | Garcinia Cambogia (H1017) | 17000873   | 1        |

- 2623 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1311 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 330             | 0              | 24 691          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 889          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 8               | 4              | 2623            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8796 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7286 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80346     | 80346              | 0,00                      | 42,99                           |
| 80477     | 80477              | 0,00                      | 37,28                           |
| 80490     | 80490              | 0,00                      | 18,59                           |
| 80660     | 80660              | 0,00                      | 21,94                           |
| 80956     | 80956              | 0,00                      | 17,42                           |
| 81150     | 81150              | 0,00                      | 31,65                           |
| 81378     | 81378              | 0,00                      | 28,57                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glucosaminsulfat (H1019)                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80094-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Glucosaminsulfat (H1019) | 3     | 7     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aroma Orange (H1405) | 26,92                  | —                              |
| Kreatin (H1031)      | 50,99                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24 841 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| 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       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 19000775   | 81181     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 20000494   | 81261     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 20002248/0 | 81317     | 40       |

- 23 729 Spektren aus insgesamt 511 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge     | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------|----------|
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073   | 1        |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 34001      | 1        |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073-0 | 1        |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073-1 | 1        |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17001245   | 2        |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 19000775/0 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                 | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------------------|------------|----------|
| Hepart                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 20000494/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Glucosaminsulfat (H1019) | 38001      | 2        |
| Hepart AG                  | Glucosaminsulfat (H1019) | 1822038001 | 1        |
| Unisan                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 1823954901 | 2        |
| Unisan                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 38001      | 2        |
| Unisan                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 75401      | 1        |
| Unisan                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 16000948   | 1        |
| Unisan                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073/0 | 1        |
| UNISAN                     | Glucosaminsulfat (H1019) | 34001      | 1        |
| Unisan GmbH, 78465 Kons... | Glucosaminsulfat (H1019) | 38001      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Glucosaminsulfat (H1019) | 38001      | 1        |

- 2614 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1307 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 24 841          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 40             | 23 729          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 9              | 2614            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8788 %) | 85,7143 % (> 84,6429 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7170 %) | 57,1429 % (> 42,8571 %)  |

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                      | 81,74                           |
| 80362     | 80362              | 0,00                      | 79,91                           |
| 80402     | 80402              | 0,00                      | 47,61                           |
| 80812     | 80812              | 0,00                      | 65,59                           |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin (H1021)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80168-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glycin (H1021)          | 8     | 7     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Threonin (H1052) | 73,36                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 16000239 | 80764     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 16000238 | 80765     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 16000933 | 80805     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 18000449 | 81027     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 20002705 | 81319     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 24641 Spektren aus insgesamt 485 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 <sup>†</sup> 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.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Glycin (H1021) | 14001731   | 80495     | 60       |
| 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       |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 19001877   | 81216     | 40       |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 19001237   | 81217     | 40       |

- 23709 Spektren aus insgesamt 511 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Glycin (H1021) | 16000239/0 | 1        |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 17001660/0 | 1        |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 19001237   | 1        |
| Hepart AG | Glycin (H1021) | 1803028101 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

- 2614 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1308 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 24 641          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 300             | 0              | 23 709          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 2              | 2614            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8788 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7170 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80348     | 80348              | 0,00                      | 88,88                           |
| 80436     | 80436              | 0,00                      | 91,44                           |
| 80494     | 80494              | 0,00                      | 84,58                           |
| 80764     | 80764              | 0,00                      | 92,82                           |
| 80765     | 80765              | 0,00                      | 87,51                           |
| 80805     | 80805              | 0,00                      | 87,35                           |
| 81027     | 81027              | 0,00                      | 89,86                           |
| 81319     | 81319              | 0,00                      | 84,88                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Granatapfel (H1409)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81035-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Granatapfel (H1409)     | 2     | 1     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kohlextrakt (H1121)                   | 23,00                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 28,07                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 30,07                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 32,76                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 33,51                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 34,91                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 36,36                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 36,69                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 39,08                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 39,26                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 39,70                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 39,87                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 40,59                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 41,76                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 42,77                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 43,71                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 43,96                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                       | 44,21                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 45,68                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1426)            | 45,99                  | —                              |
| OPC Grape Seed (H1066)                | 46,54                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 47,77                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 48,48                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 48,82                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 49,31                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Granatapfel (H14... | 20001374   | 81275     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 24 941          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 33              | 7              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 82,5000 % (> 75,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 23,29                           |
| 81275     | 81275              | 0,00                      | 23,00                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Grüner Kaffee Extrakt (H1433)                                   |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81037-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe       | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433) | 3     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Detox Komplex (H1111)                 | 15,78                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 15,87                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 16,72                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 18,15                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 19,10                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 19,45                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 20,44                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 29,82                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 30,36                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 30,94                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 31,01                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                      | 32,12                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 32,20                  | —                              |
| Magen Komplex (H1120)                 | 33,14                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,33                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 33,53                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 34,18                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 34,67                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 34,70                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 35,11                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 35,35                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)               | 36,14                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)                   | 36,24                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 37,20                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 37,32                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 37,37                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 37,51                  | —                              |
| Lycopen (H1058)                       | 38,75                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 39,28                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 40,03                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 40,74                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 41,38                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 42,11                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 42,85                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 42,86                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 44,57                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 44,69                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 44,85                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin E NAT (H1107)     | 44,96                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)  | 45,09                  | —                              |
| Cranberry (H1408)         | 45,44                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)         | 46,38                  | —                              |
| Zink (H1110)              | 47,12                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)   | 48,64                  | —                              |
| Silymarin (H1071)         | 48,81                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)    | 49,17                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802) | 50,15                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Grüner Kaffee Ex... | 20002440 | 81323     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Grüner Kaffee Ex... | 21000805 | 81331     | 40       | beim Lieferant |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 22,54                           |
| 81323     | 81323              | 0,00                      | 33,14                           |
| 81331     | 81331              | 0,00                      | 15,78                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hanfprotein (H1406)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81099-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hanfprotein (H1406)     | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 33,11                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)      | 39,17                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)         | 41,47                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 45,94                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1429)       | 46,42                  | —                              |
| Erbsprotein Komplex (H1428)     | 46,49                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 48,12                  | —                              |
| PET Basis (H1503)               | 52,28                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.

- 24 941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Hanfprotein (H1406) | 20000392 | 81256     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 24 941          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 33,11                           |
| 81134     | 81134              | 0,00                      | 35,28                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>HCK-Gruppe I</b>                                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80331-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe I; Acacia Gum (H1001); Baobab (H1410); Biotin (H1007); Bor (H1005); Chrom (H1012); Eibisch Extrakt (H1439); Enzian Extrakt (H1438); Folsäure (H1016); Ginseng (H1018); Guar-Granulat (H1023); Ingwer Extrakt (H1437); Konjak Glucomannan (H1426); Lycoplen (H1058); Safran Blüten (H1435); Safran Griffel (H1434); Selen (H1067); Selenhefe (H1068); Silicium (H1070); 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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.



| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| HCK-Gruppe I            | 65    | 32    | 175   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 10,94                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 13,91                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 14,33                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 14,39                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 15,27                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 16,53                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 17,21                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 19,09                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 19,17                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 20,43                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 21,64                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 21,76                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 23,33                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 24,70                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 27,74                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 28,64                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 29,11                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 29,71                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 29,89                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 29,98                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)                   | 30,14                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 31,53                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 32,42                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 33,71                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 34,63                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 36,29                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 36,92                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 37,19                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 39,27                  | —                              |
| Spurenelemente BAG (H1078)            | 40,82                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 41,00                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 42,45                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cranberry (H1408)  | 44,02                  | —                              |
| Silymarin (H1071)  | 45,73                  | —                              |
| Isoflavone (H1025) | 47,38                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038) | 51,71                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Acacia Gum (H1001)   | 16000363/2 | 81013     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Baobab (H1410)       | 16001158   | 80921     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Baobab (H1410)       | 18000501/0 | 81158     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Biotin (H1007)       | 029601     | 80365     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Biotin (H1007)       | 029601     | 80385     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Biotin (H1007)       | 15000735   | 80586     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Biotin (H1007)       | 16001396   | 80855     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Bor (H1005)          | 17000827/1 | 81119     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Chrom (H1012)        | 16000520/0 | 80791     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Chrom (H1012)        | 16000520/4 | 80792     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Eibisch Extrakt ...  | 18001095   | 81091     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Enzian Extrakt (...) | 18001096   | 81092     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Enzian Extrakt (...) | 21001723   | 81368     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Folsäure (H1016)     | 052301     | 80331     | 60       | 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    | Folsäure (H1016)     | 15000125   | 80553     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Folsäure (H1016)     | 19001346   | 81207     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Folsäure (H1016)     | 21000679   | 81342     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 018502     | 80455     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 067801     | 80456     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 038802     | 80478     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 14002047   | 80534     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 15001047   | 80663     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginseng (H1018)      | 15001047   | 80780     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Guar-Granulat (H...  | 20002454   | 81310     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ingwer Extrakt (...) | 18001115   | 81089     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ingwer Extrakt (...) | 21001131   | 81377     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Konjak Glucomann...  | 17000837   | 80927     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Konjak Glucomann...  | 19000132   | 81153     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Konjak Glucomann...  | 21000174   | 81340     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Konjak Glucomann...  | 21000936   | 81374     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lycopen (H1058)      | 053501     | 80335     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lycopen (H1058)      | 17000619   | 80913     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lycopen (H1058)      | 17000619/0 | 81024     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Safran Blüten (H...  | 18000806   | 81056     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Safran Blüten (H...  | 19000801   | 81204     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Safran Griffel (...) | 18001093   | 81090     | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|----------------------|--------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Safran Griffel (...) | 21001804     | 81370     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 065601       | 80361     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 065501       | 80364     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 065701       | 80366     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 15000157     | 80530     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 15000158     | 80531     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 15000159     | 80535     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 065501       | 80706     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 16001349     | 80822     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selen (H1067)        | 18000578     | 81025     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Selenhefe (H1068)    | 16001450/1   | 81014     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silicium (H1070)     | 17000817     | 80914     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silicium (H1070)     | 18000448     | 81022     | 30       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silicium (H1070)     | 18001681     | 81127     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silicium (H1070)     | 19001317     | 81205     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silicium (H1070)     | 20002801     | 81306     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B12 (H11...  | 025017       | 80353     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B12 (H11...  | 15000993     | 80603     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B12 (H11...  | 15000993(B1) | 80604     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B12 (H11...  | 17000277     | 80910     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B12 (H11...  | 19001114     | 81201     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)   | 15000490     | 80580     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)   | 16000952     | 80816     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)   | 16001212     | 80863     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)   | 18001951     | 81130     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)   | 19001097     | 81206     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg...  | 16001559     | 80874     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg...  | 18001656     | 81126     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg...  | 20000422     | 81282     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg...  | 21000562     | 81328     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3110 Spektren von 70 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 65 verschiedenen Chargen.
- 21 911 Spektren aus insgesamt 429 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 <sup>†</sup>

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.

- 1400 Spektren von 35 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge       | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------------------------|--------------|--------------------|----------|
| Hepart    | Baobab (H1410)             | 17001785/0   | 81003              | 40       |
| Hepart    | Baobab (H1410)             | 20001258     | 81280              | 40       |
| Hepart    | Biotin (H1007)             | 20002313     | 81324              | 40       |
| Hepart    | Biotin (H1007)             | 21000967     | 81385              | 50       |
| Hepart    | Chrom (H1012)              | 977201       | 80033              | 15       |
| Hepart    | Chrom (H1012)              | 16000520/2   | 80793              | 40       |
| Hepart    | Chrom (H1012)              | 18002076     | 81148              | 40       |
| Hepart    | Folsäure (H1016)           | 16001098     | 80833              | 40       |
| Hepart    | Folsäure (H1016)           | 19002382     | 81223              | 40       |
| Hepart    | Folsäure (H1016)           | 20000403     | 81259              | 40       |
| Hepart    | Ginseng (H1018)            | 17000285     | 80873              | 40       |
| Hepart    | Konjak Glucomannan (H1426) | 17000846     | 80985              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 16001350     | 80823              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 16001351     | 80824              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 18000422     | 81026              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 18001021     | 81078              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 18001022     | 81079              | 40       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 21001836     | 81365              | 50       |
| Hepart    | Selen (H1067)              | 21001761     | 81383              | 50       |
| Hepart    | Silicium (H1070)           | 17000326     | 80906              | 40       |
| Hepart    | Silicium (H1070)           | 19000534     | 81184              | 40       |
| Hepart    | Silicium (H1070)           | 20001082     | 81265              | 40       |
| Hepart    | Vitamin B12 (H1102)        | 15000993(F2) | 80605              | 60       |
| Hepart    | Vitamin B12 (H1102)        | 17000276     | 80911              | 40       |
| Hepart    | Vitamin B12 (H1102)        | 21000708     | 81335              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 17000874     | 80959              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 19001583     | 81224              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 20000338     | 81266              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 20001988     | 81311              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 20001952     | 81312              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 21000024     | 81349              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)         | 210012-40-41 | 81389              | 45       |
| Hepart    | Ginseng (H1018)            | 067801       | 80403              | 40       |
| Hepart    | Ginseng (H1018)            | 17000285     | 81103              | 40       |
| Hepart    | Silicium (H1070)           | 18000448     | 81022 <sup>†</sup> | 10       |

- 22 609 Spektren aus insgesamt 484 Chargen von 86 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

**Typ C** Spektren 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.

- 520 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 227 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 203 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz           | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------------|------------|----------|
| Fagron                     | Acacia Gum (H1001) | 1211728201 | 2        |
| HCK                        | Acacia Gum (H1001) | 728201     | 1        |
| HCK                        | Acacia Gum (H1001) | 728201/7   | 1        |
| HCK                        | Acacia Gum (H1001) | 728201-8   | 3        |
| Hepart                     | Acacia Gum (H1001) | 728201     | 2        |
| Hepart AG                  | Acacia Gum (H1001) | 728201     | 1        |
| Hepart AG                  | Acacia Gum (H1001) | 16000363/2 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Acacia Gum (H1001) | 1211622002 | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Acacia Gum (H1001) | 1211728201 | 1        |
| Unisan                     | Acacia Gum (H1001) | 16000363/0 | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Acacia Gum (H1001) | 728201     | 1        |
| HCK                        | Biotin (H1007)     | 15000735/2 | 2        |
| HCK                        | Biotin (H1007)     | 15000735-2 | 1        |
| HCK                        | Biotin (H1007)     | 15000735-5 | 3        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 14000862/4 | 2        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 16001396-1 | 1        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 16001396-2 | 2        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 16001396/0 | 1        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 19000754/1 | 2        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 16001396/1 | 1        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 20000178   | 1        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 20000178/0 | 3        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 20002313   | 1        |
| Hepart                     | Biotin (H1007)     | 20002313/1 | 1        |
| Hepart AG                  | Biotin (H1007)     | 1592029603 | 3        |
| Hepart AG                  | Biotin (H1007)     | 29603      | 3        |
| Hepart AG                  | Biotin (H1007)     | 29601      | 2        |
| Hepart AG                  | Biotin (H1007)     | 16001396/4 | 2        |
| Hepart AG                  | Biotin (H1007)     | 16001396/5 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Biotin (H1007)     | 1592029603 | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft C... | Biotin (H1007)     | 1591983601 | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 983601     | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 29603      | 3        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 1591983601 | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 29601      | 2        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 14000862   | 2        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 14000862/2 | 2        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 15000735   | 2        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 15000735/0 | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 15000735/5 | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 16001396/0 | 1        |
| Unisan                     | Biotin (H1007)     | 16001396   | 3        |
| Hepart AG                  | Bor (H1005)        | 17000827/3 | 1        |
| Falcento                   | Chrom (H1012)      | 16000520   | 4        |
| HCK                        | Chrom (H1012)      | 14000429   | 1        |
| HCK                        | Chrom (H1012)      | 14000429/7 | 1        |
| HCK                        | Chrom (H1012)      | 16000520-0 | 2        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)      | 16000520-1 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz         | Charge     | Spektren |
|----------------------------|------------------|------------|----------|
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 16000520-2 | 2        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 16000520/3 | 4        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 160005203  | 1        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 16000520   | 1        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 18002076/2 | 1        |
| Hepart                     | Chrom (H1012)    | 18002076/1 | 1        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | 977201     | 5        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | 1582977201 | 3        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | H101221    | 1        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | 14000429/4 | 1        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | 16000520/7 | 5        |
| Hepart AG                  | Chrom (H1012)    | 16000520/8 | 5        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Chrom (H1012)    | 977201     | 2        |
| Unisan                     | Chrom (H1012)    | 1581977201 | 1        |
| Unisan                     | Chrom (H1012)    | 1582977201 | 1        |
| Unisan                     | Chrom (H1012)    | 977201     | 3        |
| Unisan                     | Chrom (H1012)    | 14000429   | 6        |
| Unisan                     | Chrom (H1012)    | 16000520/0 | 1        |
| Bombastus                  | Folsäure (H1016) | 1613052301 | 1        |
| Falcenco                   | Folsäure (H1016) | 16001098   | 2        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 15000125/1 | 2        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 14000636/1 | 1        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 15000125-1 | 1        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 1000125-2  | 1        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 15000125-2 | 2        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 15000105-2 | 1        |
| HCK                        | Folsäure (H1016) | 16000931-0 | 5        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 16001098   | 2        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 16001098-0 | 2        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 16001098-2 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 18000337/0 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 18000337/3 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 18000337/2 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 19002382/0 | 2        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 19002186/0 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 20000403/1 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 20000403/0 | 1        |
| Hepart                     | Folsäure (H1016) | 21000922/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 1613030201 | 4        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 52301      | 3        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 15000125   | 1        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 16000931   | 1        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 16001098   | 1        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 18000337/1 | 2        |
| Hepart AG                  | Folsäure (H1016) | 19002382/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Folsäure (H1016) | 52301      | 2        |
| Hepart ag/Unisan           | Folsäure (H1016) | 20000403   | 1        |
| Hepart/Unisan              | Folsäure (H1016) | 15000125/0 | 1        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 30201      | 7        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 977701     | 2        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 1613977701 | 2        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 1613030201 | 2        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 52301      | 5        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | H101621    | 1        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 14000638   | 3        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 14000639/1 | 2        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 16000931   | 2        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 16001098   | 1        |
| Unisan                     | Folsäure (H1016) | 18000337   | 2        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Folsäure (H1016) | 1611030201 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz         | Charge     | Spektren |
|----------------------------|------------------|------------|----------|
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Folsäure (H1016) | 30201      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Folsäure (H1016) | 30201      | 1        |
| Euro OTC                   | Ginseng (H1018)  | 15001047/0 | 1        |
| HCK                        | Ginseng (H1018)  | 14002047   | 1        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 17000285   | 1        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 18000794/0 | 1        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 19000824/0 | 1        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 19000824/1 | 2        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 19000824/5 | 1        |
| Hepart                     | Ginseng (H1018)  | 19000824/2 | 1        |
| Hepart AG                  | Ginseng (H1018)  | 38802      | 1        |
| Hepart AG                  | Ginseng (H1018)  | 17000285/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Ginseng (H1018)  | 15001047   | 1        |
| Unisan                     | Ginseng (H1018)  | 38802      | 2        |
| Unisan                     | Ginseng (H1018)  | 67801      | 2        |
| Unisan                     | Ginseng (H1018)  | 14002047/1 | 1        |
| Unisan                     | Ginseng (H1018)  | 14002047/2 | 1        |
| Unisan                     | Ginseng (H1018)  | 17000285   | 2        |
| UNISAN                     | Ginseng (H1018)  | 67801      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Ginseng (H1018)  | 38802      | 1        |
| HCK                        | Lycopen (H1058)  | 17000619/0 | 1        |
| HCK                        | Lycopen (H1058)  | 17000619   | 1        |
| Hepart                     | Lycopen (H1058)  | 53501-8    | 2        |
| Hepart                     | Lycopen (H1058)  | 20001766/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Lycopen (H1058)  | 47301      | 1        |
| Hepart AG                  | Lycopen (H1058)  | 53501      | 1        |
| Hepart AG                  | Lycopen (H1058)  | 17000619/1 | 1        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 4501       | 4        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 47301      | 2        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 53501      | 7        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | H105811    | 1        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 53501/7    | 1        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 14000803   | 1        |
| Unisan                     | Lycopen (H1058)  | 17000619/0 | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Lycopen (H1058)  | 47301      | 1        |
| Bombastus                  | Selen (H1067)    | 1144010201 | 1        |
| HCK                        | Selen (H1067)    | 65501/2    | 1        |
| HCK                        | Selen (H1067)    | 15000157/1 | 1        |
| HCK                        | Selen (H1067)    | 15000157-1 | 1        |
| HCK                        | Selen (H1067)    | 15000157-2 | 1        |
| HCK                        | Selen (H1067)    | 15000158-0 | 1        |
| Hedinger                   | Selen (H1067)    | 10201      | 9        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 15000158-1 | 2        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 15000158/1 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 15000159-0 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 15000159-1 | 2        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 16001349-0 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 16001349/0 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 16001350   | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 16001349/0 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18000422/2 | 2        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18000422/1 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18000578/0 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18000578/1 | 2        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18001021/0 | 2        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18001021/1 | 1        |
| Hepart                     | Selen (H1067)    | 18001022/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)    | 1144010201 | 3        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)    | 65701      | 1        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)    | 933301     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz            | Charge      | Spektren |
|----------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Hepart AG                  | Selen (H1067)       | 15000157/1  | 1        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)       | 15000158/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)       | 16001349/0  | 2        |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)       | 16001350/0  | 16       |
| Hepart AG                  | Selen (H1067)       | 18000422/2  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Selen (H1067)       | 1144010201  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Selen (H1067)       | 10201       | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Selen (H1067)       | 18000578/1  | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Selen (H1067)       | 18001021    | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 1144010201  | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 10201       | 10       |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 1144933301  | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65701       | 4        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65601       | 3        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65601/1     | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65501       | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65601/2     | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 15000157    | 3        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 65501/2     | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 15000158/0  | 3        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 15000158    | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 15000159    | 1        |
| Unisan                     | Selen (H1067)       | 16001349    | 1        |
| UNISAN                     | Selen (H1067)       | 65601       | 3        |
| UNISAN                     | Selen (H1067)       | 65501       | 1        |
| HCK                        | Selenhefe (H1068)   | 71901       | 1        |
| Hepart                     | Selenhefe (H1068)   | 71901       | 2        |
| Unisan                     | Selenhefe (H1068)   | 25709       | 1        |
| Unisan                     | Selenhefe (H1068)   | 9001        | 1        |
| Unisan                     | Selenhefe (H1068)   | 16001450/0  | 1        |
| Hepart                     | Silicium (H1070)    | 1700817/1   | 1        |
| Hepart                     | Silicium (H1070)    | 19001317/0  | 1        |
| HCK                        | Vitamin B12 (H1102) | 75301/4     | 1        |
| HCK                        | Vitamin B12 (H1102) | 15000993/0  | 1        |
| HCK                        | Vitamin B12 (H1102) | 15000993    | 1        |
| HCK                        | Vitamin B12 (H1102) | 1000993-0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B12 (H1102) | 15000993-1  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B12 (H1102) | 17000276    | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B12 (H1102) | 17000276-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B12 (H1102) | 17000276/2  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B12 (H1102) | 17000277/1  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 1064026401  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 1064025017  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 25017       | 4        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 15000993/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 17000276/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B12 (H1102) | 170002796/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin B12 (H1102) | 1064026401  | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Vitamin B12 (H1102) | 17000277    | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamin B12 (H1102) | 17000276/2  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamin B12 (H1102) | 17000277/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamin B12 (H1102) | 17000277/2  | 2        |
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102) | 1064025017  | 3        |
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102) | 1061025017  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102) | 26401       | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102) | 25017       | 5        |
| 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge       | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------|
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102)            | 15000993/3   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B12 (H1102)            | 17000276     | 2        |
| Fagron                     | Vitamin D3 (H1105)             | 63701        | 1        |
| HCK                        | Vitamin D3 (H1105)             | 8101         | 1        |
| HCK                        | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490/1   | 1        |
| HCK                        | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490-4   | 1        |
| HCK                        | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490-5   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16000952-0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16000952-1   | 2        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16001212/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16001212-0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16001212-1   | 2        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 17000874-0   | 4        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 17000874     | 2        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 17000874/1   | 5        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 19001097/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 18001951/1   | 2        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 18001951/4   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 19001583/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 20001952/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 20000338/1   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 20001988/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin D3 (H1105)             | 21000024/0   | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 8101         | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 1335008101   | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 64801        | 4        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 63701        | 3        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490/2   | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin D3 (H1105)             | 16000952/1   | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin D3 (H1105)             | 1336008101   | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin D3 (H1105)             | 64801        | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamin D3 (H1105)             | 19001097     | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamin D3 (H1105)             | 20000338/2   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 8101         | 7        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 1335008108   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 1335008101   | 2        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 1335959601   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 64801        | 5        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 63701        | 4        |
| 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        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490/5   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16000952     | 2        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16001212     | 3        |
| Unisan                     | Vitamin D3 (H1105)             | 16001212/1   | 1        |
| UNISAN                     | Vitamin D3 (H1105)             | 63601        | 1        |
| UNISAN                     | Vitamin D3 (H1105)             | 14000481     | 3        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Vitamin D3 (H1105)             | 63701        | 1        |
| Unisan/Hepart              | Vitamin D3 (H1105)             | 15000490/5   | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/5   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/5   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/7   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/13  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/17  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 20000422/1   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 20000422/0   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/171 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 20000422/2   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Spektren |
|-----------|--------------------------------|----------|----------|
| unisan    | Chrom (H1012)                  |          | 2        |
| Hepart    | Lycopon (H1058)                | 17000619 | 1        |
| Hepart    | Selen (H1067)                  | 15000158 | 1        |
| Hepart    | Selen (H1067)                  | 18000578 | 1        |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)             | 16000952 | 2        |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656 | 1        |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 20000422 | 1        |

- 2115 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1094 Chargen von 54 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 3110            | 0              | 21 911          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1360            | 40             | 22 545          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 497             | 23             | 2114            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9330 %) | 100,0000 % (> 99,8071 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8780 %) | 97,1429 % (> 96,9286 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8374 %) | 95,5769 % (> 95,0000 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80331     | 80331                  | 0,00                         | 28,22                              |
| 80335     | 80335                  | 0,00                         | 23,99                              |
| 80353     | 80353                  | 0,00                         | 25,97                              |
| 80361     | 80361                  | 0,00                         | 45,98                              |
| 80364     | 80364                  | 0,00                         | 52,86                              |
| 80365     | 80365                  | 0,00                         | 30,98                              |
| 80366     | 80366                  | 0,00                         | 49,68                              |
| 80385     | 80385                  | 0,00                         | 27,36                              |
| 80442     | 80442                  | 0,00                         | 25,75                              |
| 80443     | 80443                  | 0,00                         | 30,39                              |
| 80449     | 80449                  | 0,00                         | 25,78                              |
| 80451     | 80451                  | 0,00                         | 26,10                              |
| 80455     | 80455                  | 0,00                         | 16,18                              |
| 80456     | 80456                  | 0,00                         | 22,49                              |
| 80478     | 80478                  | 0,00                         | 25,24                              |
| 80530     | 80530                  | 0,00                         | 31,13                              |
| 80531     | 80531                  | 0,00                         | 31,78                              |
| 80534     | 80534                  | 0,00                         | 10,94                              |
| 80535     | 80535                  | 0,00                         | 29,37                              |
| 80553     | 80553                  | 0,00                         | 29,95                              |
| 80580     | 80580                  | 0,00                         | 37,09                              |
| 80586     | 80586                  | 0,00                         | 27,18                              |
| 80603     | 80603                  | 0,00                         | 27,47                              |
| 80604     | 80604                  | 0,00                         | 27,86                              |
| 80663     | 80663                  | 0,00                         | 23,81                              |
| 80706     | 80706                  | 0,00                         | 36,26                              |
| 80780     | 80780                  | 0,00                         | 21,50                              |
| 80791     | 80791                  | 0,00                         | 30,12                              |
| 80792     | 80792                  | 0,00                         | 31,42                              |
| 80816     | 80816                  | 0,00                         | 34,89                              |
| 80822     | 80822                  | 0,00                         | 25,61                              |
| 80855     | 80855                  | 0,00                         | 31,54                              |
| 80863     | 80863                  | 0,00                         | 32,11                              |
| 80874     | 80874                  | 0,00                         | 22,23                              |
| 80910     | 80910                  | 0,00                         | 26,69                              |
| 80913     | 80913                  | 0,00                         | 28,33                              |
| 80914     | 80914                  | 0,00                         | 30,51                              |
| 80921     | 80921                  | 0,00                         | 22,80                              |
| 80927     | 80927                  | 0,00                         | 28,07                              |
| 81013     | 81013                  | 0,00                         | 43,38                              |
| 81014     | 81014                  | 0,00                         | 26,37                              |
| 81022     | 81022                  | 0,00                         | 26,87                              |
| 81024     | 81024                  | 0,00                         | 24,88                              |
| 81025     | 81025                  | 0,00                         | 26,23                              |
| 81056     | 81056                  | 0,00                         | 13,91                              |
| 81089     | 81089                  | 0,00                         | 24,88                              |
| 81090     | 81090                  | 0,00                         | 27,44                              |
| 81091     | 81091                  | 0,00                         | 30,92                              |
| 81092     | 81092                  | 0,00                         | 27,26                              |
| 81119     | 81119                  | 0,00                         | 23,54                              |
| 81126     | 81126                  | 0,00                         | 24,36                              |
| 81127     | 81127                  | 0,00                         | 30,62                              |
| 81130     | 81130                  | 0,00                         | 33,18                              |
| 81153     | 81153                  | 0,00                         | 21,64                              |
| 81158     | 81158                  | 0,00                         | 14,39                              |
| 81201     | 81201                  | 0,00                         | 31,77                              |
| 81204     | 81204                  | 0,00                         | 19,17                              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 81205     | 81205                  | 0,00                         | 25,68                              |
| 81206     | 81206                  | 0,00                         | 33,19                              |
| 81207     | 81207                  | 0,00                         | 32,95                              |
| 81282     | 81282                  | 0,00                         | 25,59                              |
| 81306     | 81306                  | 0,00                         | 19,09                              |
| 81310     | 81310                  | 0,00                         | 37,60                              |
| 81328     | 81328                  | 0,00                         | 27,52                              |
| 81340     | 81340                  | 0,00                         | 22,30                              |
| 81342     | 81342                  | 0,00                         | 28,04                              |
| 81368     | 81368                  | 0,00                         | 26,43                              |
| 81370     | 81370                  | 0,00                         | 27,74                              |
| 81374     | 81374                  | 0,00                         | 20,33                              |
| 81377     | 81377                  | 0,00                         | 12,35                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>HCK-Gruppe II</b>                                            |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80311-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe II; Acerola (H1413); Antioxidantien NAT Komplex (H1004); Aroma Orange (H1405); Bioflavonoid Komplex (H1006); Bioflavonoide (H1006); Brokkoli (H1415); Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008); Camu Camu (H1411); Cranberry (H1408); Ginkgo (H1024); Glutathion (H1020); Isoflavone (H1025); Kohlextrakt (H1121); OPC Grape Seed (H1066); Orthoclon Komplex (H1800); PET Basis (H1503); Rhodiola (H1064); Sanddorn Bio (H1412); Vitamin B1 (H1101); Vitamine Komplex (H1100); Waldfrucht (H1417)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| HCK-Gruppe II           | 138   | 166   | 269   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 12,01                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                  | 13,19                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403) | 16,80                  | —                              |
| Baobab (H1410)                     | 17,18                  | —                              |
| Rote Bete (H1414)                  | 17,60                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 17,88                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 19,22                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                | 19,48                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)             | 19,94                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)              | 19,94                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                 | 19,98                  | —                              |
| Karotte (H1416)                    | 20,14                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)          | 20,80                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)          | 22,07                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                | 22,43                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)           | 23,20                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)      | 25,34                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)             | 26,36                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                  | 27,03                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)        | 27,21                  | —                              |
| Silicium (H1070)                   | 28,10                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 29,05                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)            | 29,36                  | —                              |
| Bor (H1005)                        | 29,53                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                   | 30,71                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 30,80                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                  | 31,45                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                    | 31,99                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 32,18                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                   | 32,34                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)        | 32,76                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                     | 34,48                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin E NAT (H1107)               | 35,37                  | —                              |
| Zink (H1110)                        | 36,68                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                   | 38,63                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)             | 40,94                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)               | 41,80                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)            | 42,14                  | —                              |
| Granatapfel (H1409)                 | 42,43                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 44,04                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)              | 44,77                  | —                              |
| Histaminblock Komplex (H1117)       | 45,53                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)     | 45,83                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1430)     | 46,83                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                    | 47,71                  | —                              |
| Kakao (H1424)                       | 48,81                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)             | 49,35                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)        | 49,88                  | —                              |
| Glucosaminsulfat (H1019)            | 55,77                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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    | Acerola (H1413)     | 18000568/5   | 81033     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Acerola (H1413)     | 21001355     | 81364     | 50       | beim Lieferant |
| 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    | Antioxidantien N... | 052101       | 80317     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 051902       | 80318     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 067301       | 80404     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 067201       | 80405     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14000044     | 80419     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14000965     | 80469     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14000964     | 80473     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001849     | 80504     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001850     | 80505     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001851     | 80506     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001846     | 80507     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001848     | 80508     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 14001847     | 80509     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000875(B1) | 80607     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000880     | 80609     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000877(B1) | 80613     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000878(B1) | 80616     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000874     | 80618     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000874(B1) | 80619     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000879     | 80621     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 15000876     | 80624     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 16000378     | 80783     | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge                  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|-------------------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Antioxidantien N... | 17000260                | 80946     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 17000261                | 80986     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 17001756                | 80987     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 21000112                | 81329     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 21000123                | 81345     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien N... | 21001616-1748-1747-1652 | 81388     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aroma Orange (H1... | 16000262                | 80768     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aroma Orange (H1... | 17000491/0              | 81016     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aroma Orange (H1... | 19000149                | 81151     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aroma Orange (H1... | 19000607/0              | 81170     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Aroma Orange (H1... | 21000861                | 81334     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Bioflavonoid Kom... | 068101                  | 80342     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Bioflavonoid Kom... | 14001675                | 80492     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Bioflavonoid Kom... | 17000256                | 80878     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Bioflavonoid Kom... | 20002413                | 81315     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Brokkoli (H1415)    | 18001334                | 81098     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Brokkoli (H1415)    | 19000456/0              | 81166     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Brokkoli (H1415)    | 21000838                | 81384     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 055201                  | 80322     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 055001                  | 80323     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 055101                  | 80327     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 055601                  | 80329     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14000106                | 80422     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14001933                | 80521     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14001934                | 80522     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14001937                | 80525     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14001938                | 80526     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 14001939                | 80527     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001669                | 80707     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001672(B1)            | 80709     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001671                | 80711     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001673(MM)            | 80712     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001668(B1)            | 80715     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001667(MM)            | 80719     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001666(MM)            | 80722     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001665(B1)            | 80724     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001670(B2)            | 80729     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001675(B2)            | 80732     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001676(MM)            | 80734     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001677(B1)            | 80740     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 15001674(B2)            | 80741     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Calcium L-(+) -L... | 21000180-80-81-82-83-84 | 81338     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Camu Camu (H1411)   | 18000789/0              | 81044     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Camu Camu (H1411)   | 20000230                | 81253     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Camu Camu (H1411)   | 20001936                | 81313     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Camu Camu (H1411)   | 21000841                | 81341     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Cranberry (H1408)   | 18000790/0              | 81034     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Cranberry (H1408)   | 20002904                | 81343     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Cranberry (H1408)   | 21001655                | 81369     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 067901                  | 80391     | 80       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 067901                  | 80476     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 15001039                | 80656     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 15001038(F3)            | 80657     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 15001038                | 80658     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 17001832                | 81005     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 18001386                | 81133     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)      | 19002623                | 81215     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glutathion (H1020)  | 074901                  | 80430     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glutathion (H1020)  | 15000478                | 80583     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Glutathion (H1020)  | 18000508/0              | 81316     | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|----------------------|----------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Isoflavone (H1025)   | 056701         | 80345     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Isoflavone (H1025)   | 15000205/2     | 80815     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Isoflavone (H1025)   | 16001644/0     | 80853     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kohlextrakt (H11...  | 15001355       | 80676     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kohlextrakt (H11...  | 16000657       | 80819     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 130208-77      | 80337     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 068301         | 80352     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 070401         | 80380     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 070401         | 80398     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 16001439       | 80864     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 17001805       | 81001     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | OPC Grape Seed (...) | 21001640       | 81390     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Orthocolon Kompl...  | 18000636       | 81041     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Orthocolon Kompl...  | 18000641       | 81042     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Orthocolon Kompl...  | 19000177       | 81202     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Basis (H1503)    | 15000402       | 80566     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Basis (H1503)    | 15000402       | 80636     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)     | 070501         | 80390     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)     | 070501         | 80632     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)     | 15001045       | 80672     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)     | 18000413       | 81136     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)     | 21001642       | 81375     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1...  | 16001154       | 80923     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1...  | 18001314       | 81102     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1...  | 19001040/0     | 81200     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1...  | 20001413       | 81279     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1...  | 21000133       | 81344     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 053301         | 80316     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 075001         | 80392     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 075001         | 80479     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 075001         | 80529     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 17000914       | 80953     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 17001075       | 80980     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)   | 19000685       | 81183     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 049201         | 80349     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 077201         | 80411     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 077001         | 80431     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 077101         | 80432     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 14001590       | 80485     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 14001589       | 80486     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 14001591       | 80487     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001276(B1)   | 80637     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001277(F2)   | 80638     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001274(B1)   | 80640     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001275(F2)   | 80642     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001277       | 80643     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001276(F2)   | 80646     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001274       | 80647     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 15001275       | 80648     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 16000957       | 80827     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 17001751/0     | 80990     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 19001423/0     | 81171     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 19001424/0     | 81172     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 19001023       | 81251     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 20001890       | 81271     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamine Komplex...  | 2100-1518-1264 | 81357     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Waldfrucht (H1417)   | 18000975/0     | 81070     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 7130 Spektren von 144 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 138 verschiedenen Chargen.
- 17 891 Spektren aus insgesamt 355 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 <sup>†</sup> 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.

- 7649 Spektren von 167 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 166 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Acerola (H1413)                  | 18001312      | 81097     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000043      | 80424     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000042      | 80428     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000961      | 80470     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000962      | 80471     | 39       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000963      | 80472     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000966      | 80474     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000875      | 80606     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000875 (F2) | 80608     | 60       |
| 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 (F2) | 80614     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000878      | 80615     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000878 (F2) | 80617     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000874 (F2) | 80620     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000879 (B1) | 80622     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000879 (F2) | 80623     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000876 (B1) | 80625     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000876 (F2) | 80626     | 60       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000380      | 80784     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000376      | 80785     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000377      | 80786     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000965      | 80834     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000966      | 80835     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000967      | 80836     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000968      | 80837     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000969      | 80838     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970      | 80839     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000971      | 80840     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000972      | 80841     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000973      | 80842     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000974      | 80843     | 40       |
| Hepart    | 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 (...) | 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    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 18001181      | 81084     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 18001182      | 81085     | 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       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 19000449      | 81192     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 19000603      | 81193     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 19002532      | 81221     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000224      | 81232     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000225      | 81233     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000805      | 81244     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000806      | 81245     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000720      | 81246     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20000722      | 81247     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20002053      | 81298     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20002054      | 81299     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 20002055      | 81300     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 21000122      | 81330     | 40       |
| Hepart    | Aroma Orange (H1405)             | 18000770      | 81064     | 40       |
| Hepart    | Aroma Orange (H1405)             | 18001327      | 81095     | 40       |
| Hepart    | Aroma Orange (H1405)             | 18001422/0    | 81096     | 40       |
| Hepart    | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000257      | 80879     | 40       |
| Hepart    | Brokkoli (H1415)                 | 20001376      | 81272     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 055301        | 80324     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 055401        | 80325     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 055501        | 80326     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14000110      | 80406     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14000107      | 80412     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14000111      | 80414     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14000108      | 80415     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14000109      | 80417     | 30       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14001935      | 80523     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 14001936      | 80524     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 15001672 (B2) | 80708     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 15001672 (MM) | 80710     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 15001673 (B2) | 80713     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 15001673 (B1) | 80714     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+)-Lactat Komple...   | 15001668 (MM) | 80716     | 60       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz                        | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001667 (F2) | 80717     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001667 (B1) | 80718     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001666 (B1) | 80720     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001666 (F2) | 80721     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001670 (B1) | 80723     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001670 (MM) | 80725     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001665 (F2) | 80726     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001665 (MM) | 80727     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001668 (F2) | 80728     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001675 (MM) | 80730     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001675 (B1) | 80731     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001675/4    | 80733     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001676 (B2) | 80735     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001676/4    | 80736     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001676 (B1) | 80737     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001677 (MM) | 80738     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001677/4    | 80739     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001674 (B1) | 80742     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001674 (MM) | 80743     | 60       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000249MM    | 80971     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000250      | 80972     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000201MM    | 80973     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000202MM    | 80974     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000203      | 80975     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000204MM    | 80976     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000205      | 80977     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000206      | 80978     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001413      | 81105     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001414/0    | 81106     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001415/0    | 81107     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001416/0    | 81108     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001417/0    | 81109     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001418      | 81110     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001637      | 81238     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001638      | 81239     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001639      | 81240     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001640      | 81241     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001641      | 81242     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001167      | 81243     | 40       |
| Hepart    | Camu Camu (H1411)               | 18001526/0    | 81104     | 40       |
| Hepart    | Cranberry (H1408)               | 18001311      | 81083     | 40       |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)                  | 15001038 (F1) | 80659     | 60       |
| Hepart    | Ginkgo (H1024)                  | 18001110      | 81072     | 40       |
| Hepart    | Glutathion (H1020)              | 16000938      | 80813     | 40       |
| Hepart    | Isoflavone (H1025)              | 15000205      | 80556     | 60       |
| Hepart    | Kohlextrakt (H1121)             | 15001474      | 80677     | 60       |
| Hepart    | Kohlextrakt (H1121)             | 18001647      | 81118     | 40       |
| Hepart    | OPC Grape Seed (H1066)          | 16001439 (B1) | 80865     | 40       |
| Hepart    | OPC Grape Seed (H1066)          | 16001439 (F1) | 80866     | 40       |
| Hepart    | OPC Grape Seed (H1066)          | 20002632/0    | 81307     | 40       |
| Hepart    | Orthocolon Komplex (H1800)      | 18000640      | 81043     | 40       |
| Hepart    | Orthocolon Komplex (H1800)      | 19000937      | 81185     | 40       |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)                | 17000278      | 80915     | 40       |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)                | 20000088      | 81235     | 40       |
| Hepart    | Rhodiola (H1064)                | 20002070      | 81318     | 40       |
| Hepart    | Sanddorn Bio (H1412)            | 16001709      | 80924     | 40       |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)              | 14001112      | 80480     | 40       |
| Hepart    | Vitamin B1 (H1101)              | 14001113      | 80481     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)        | 15001275 (B1) | 80639     | 60       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)        | 15001277 (B1) | 80641     | 60       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001274 (F2) | 80644     | 60       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001276      | 80645     | 60       |
| 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       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19000433      | 81173     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19000544      | 81174     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19002512      | 81218     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000144/0    | 81226     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000836      | 81248     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19001582      | 81249     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19002234      | 81250     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)         | 19001581      | 81252     | 40       |
| Hepart    | Waldfrucht (H1417)               | 18001313      | 81094     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000261      | 80945     | 40       |

- 16 360 Spektren aus insgesamt 351 Chargen von 77 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 522 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 291 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 268 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                         | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970   | 1        |
| HCK       | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000876/0 | 1        |
| HCK       | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000878-0 | 1        |
| Hedinger  | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 51901      | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000965-0 | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000968   | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970   | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970-0 | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000264   | 2        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000265   | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000264-0 | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17001754   | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 18001182   | 1        |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 18001814/0 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 18001817/0 | 1        |
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 18001818/0 | 1        |
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 19000603   | 1        |
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 21000112/0 | 1        |
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 20000805/0 | 1        |
| hepart ag                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 19901      | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034019901 | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034030902 | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034030904 | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034030901 | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1037030904 | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 52101      | 3        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 51902      | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 52201      | 2        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67301      | 2        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67201      | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67501      | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 14000963   | 3        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 15000878/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000376   | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000378   | 1        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000970/0 | 1        |
| 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 (... | 18001182/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 18001182/1 | 2        |
| Hepart AG                  | Antioxidantien NAT Komplex (... | 18001815/0 | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034030901 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Antioxidantien NAT Komplex (... | 52101      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034019901 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Antioxidantien NAT Komplex (... | 20000224/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Antioxidantien NAT Komplex (... | 20000806/1 | 2        |
| Hepart AG/Unisan           | Antioxidantien NAT Komplex (... | 21000121/0 | 1        |
| Hepart/Unisan              | Antioxidantien NAT Komplex (... | 15000877/1 | 1        |
| Hepart/Unisan              | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000967   | 1        |
| Hepart/Unisan              | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000376/0 | 1        |
| Phönix                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 16000376   | 1        |
| unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 15000877   | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 30903      | 3        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 11001      | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1034030904 | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 30904      | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 51901      | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 51902      | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 52001      | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 68201      | 4        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67601      | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67201      | 4        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 67501      | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1400042    | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 14000044   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 14000961   | 1        |
| 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 (... | 15000877/0 | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 14001848/0 | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (... | 1851       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge     | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|------------|----------|
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000880   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000376   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000378   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000966   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000966/0 | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000968/0 | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970/0 | 3        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 16000970   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000260   | 2        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000264   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 19901      | 2        |
| UNISAN                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000042   | 1        |
| UNISAN                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 14000961   | 1        |
| Unisan 02.04.2016          | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 15000874/0 | 2        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 52201      | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 67301      | 1        |
| HCK                        | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000256   | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675-4 | 2        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675/5 | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000256/3 | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000256/2 | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000257   | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000257/1 | 1        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000257/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 56001      | 2        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1284042501 | 1        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 42501      | 1        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1284019001 | 1        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 68101      | 1        |
| Hepart AG                  | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675/1 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 56001      | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1284648802 | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1284042501 | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1284019001 | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 68101      | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675   | 2        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675/4 | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000256   | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 1281683901 | 1        |
| Unisan                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 42501      | 1        |
| Unisan 02.04.2016          | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675/2 | 1        |
| Unisan 2.10.2015           | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 14001675/1 | 1        |
| HCK                        | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 14001938/1 | 1        |
| HCK                        | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 14001938-1 | 1        |
| HCK                        | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 15001667-0 | 1        |
| HCK                        | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 15001672   | 2        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 15001667/0 | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000204   | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 150016740  | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 170002040  | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000205   | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000206   | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000251/0 | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 18001413   | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000254/0 | 1        |
| Hepart                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 19001640/0 | 1        |
| Hepart / Unisan            | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 17000250   | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 1104008901 | 6        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 8901       | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple...  | 55501      | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55001      | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55201      | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55401      | 4        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55301      | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14001933   | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001668/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000203/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000205/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000206/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000252/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000253/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001414   | 1        |
| Hepart AG                  | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 18001416/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 1104008901 | 4        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55501      | 2        |
| Hepart ag/Unisan           | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 19001637   | 1        |
| Hepart/Unisan              | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14001938/1 | 1        |
| unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55001      | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 1105008901 | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 956001     | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 8901       | 5        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55601      | 2        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55001      | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55101      | 3        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55301      | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55401      | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14000108   | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14001934/0 | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14001938/0 | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55501      | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001666   | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001667   | 2        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001666/0 | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001672/0 | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 15001672   | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 17000201   | 1        |
| Unisan                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14000110   | 1        |
| UNISAN                     | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 14000110   | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 55401      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Calcium L-(+) -Lactat Komple... | 8901       | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Ginkgo (H1024)                  | 18001386/1 | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Ginkgo (H1024)                  | 18001386   | 1        |
| HCK                        | Ginkgo (H1024)                  | 67901-11   | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 15001038-2 | 2        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 150010391  | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 18001110   | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 17001832/0 | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 18001110/0 | 4        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 18001386/1 | 2        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 18001386/2 | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                  | 19002623/1 | 1        |
| Hepart AG                  | Ginkgo (H1024)                  | 15001038   | 1        |
| Hepart AG                  | Ginkgo (H1024)                  | 15001039/1 | 1        |
| Unisan                     | Ginkgo (H1024)                  | 15001039/1 | 1        |
| HCK                        | Glutathion (H1020)              | 74901      | 1        |
| HCK                        | Glutathion (H1020)              | 15000478   | 1        |
| Hepart                     | Glutathion (H1020)              | 16000938/0 | 4        |
| Hepart AG                  | Glutathion (H1020)              | 1254025703 | 1        |
| Hepart AG                  | Glutathion (H1020)              | 1254040201 | 1        |
| Hepart AG                  | Glutathion (H1020)              | 16000938/2 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz               | Charge      | Spektren |
|----------------------------|------------------------|-------------|----------|
| Hepart AG                  | Glutathion (H1020)     | 16000938/1  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Glutathion (H1020)     | 1251019703  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Glutathion (H1020)     | 1251025703  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Glutathion (H1020)     | 40201       | 1        |
| Purren Apotheke            | Glutathion (H1020)     | 1254955501  | 1        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 1251019703  | 1        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 25703       | 1        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 40201       | 3        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 1254025703  | 1        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 74901       | 3        |
| Unisan                     | Glutathion (H1020)     | 16000938    | 1        |
| UNISAN                     | Glutathion (H1020)     | 74901       | 1        |
| HCK                        | Isoflavone (H1025)     | 56701       | 1        |
| Hepart                     | Isoflavone (H1025)     | 16001644    | 1        |
| Hepart                     | Isoflavone (H1025)     | 16001644/1  | 3        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 1314025704  | 1        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 1314038801  | 1        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 56701       | 1        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 38801       | 1        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 16001644/3  | 2        |
| Hepart AG                  | Isoflavone (H1025)     | 16001644/2  | 1        |
| Purren Apotheke            | Isoflavone (H1025)     | 1314955701  | 1        |
| Unisan                     | Isoflavone (H1025)     | 15000205/0  | 3        |
| Unisan                     | Isoflavone (H1025)     | 56701       | 2        |
| Unisan                     | Isoflavone (H1025)     | 15000205    | 1        |
| Unisan                     | Isoflavone (H1025)     | 15000205/3  | 1        |
| Unisan 02.04.2016          | Isoflavone (H1025)     | 15000205/1  | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Isoflavone (H1025)     | 38801       | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | OPC Grape Seed (H1066) | 1700185     | 1        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 16000637-2  | 1        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 16001439-0  | 1        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 17001805/1  | 2        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 17001805/2  | 2        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 19000258/1  | 2        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066) | 20000179/0  | 1        |
| Hepart AG                  | OPC Grape Seed (H1066) | 1504018401  | 2        |
| Hepart AG                  | OPC Grape Seed (H1066) | 18401       | 1        |
| Hepart AG                  | OPC Grape Seed (H1066) | 70401       | 2        |
| Hepart AG                  | OPC Grape Seed (H1066) | 16000637    | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | OPC Grape Seed (H1066) | 130208      | 1        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 18401       | 1        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 68301       | 4        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 70401       | 2        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 16000637    | 1        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 16001439    | 2        |
| Unisan                     | OPC Grape Seed (H1066) | 16001439/0  | 1        |
| UNISAN                     | OPC Grape Seed (H1066) | 70401       | 1        |
| HCK                        | Rhodiola (H1064)       | 15001045-3  | 2        |
| HCK                        | Rhodiola (H1064)       | 70501/7     | 1        |
| HCK                        | Rhodiola (H1064)       | 1500104-3   | 1        |
| HCK                        | Rhodiola (H1064)       | 15001045-4  | 3        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 15001045-5  | 3        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 15001045-6  | 2        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 150010145-6 | 1        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 17000278-0  | 1        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 17000278    | 1        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 17000278-1  | 2        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 17000278/4  | 2        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)       | 17000278-2  | 1        |
| Hepart AG                  | Rhodiola (H1064)       | 70501       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Hepart AG                  | Rhodiola (H1064)         | 15001045/4  | 1        |
| Unisan                     | Rhodiola (H1064)         | 15001045/8  | 1        |
| HCK                        | Vitamin B1 (H1101)       | 14001112/0  | 1        |
| HCK                        | Vitamin B1 (H1101)       | 15001620    | 1        |
| HCK                        | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622-0  | 1        |
| HCK                        | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622-1  | 2        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 16000698-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 17001075-0  | 2        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 17001075/0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 19000216/1  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 19000685/1  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 19000685/0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 20001639    | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)       | 20001639/0  | 3        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 1622030202  | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 1621030202  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 53301       | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 14001112    | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 16000698/0  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B1 (H1101)       | 17000914/1  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin B1 (H1101)       | 53301       | 1        |
| Hepart AG, Unisan GmbH     | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622/0  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 977301      | 2        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 1622977301  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 30202       | 2        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 14001112/0  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 15001620/0  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622/0  | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 15001622    | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 16000698    | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B1 (H1101)       | 17001075    | 1        |
| UNISAN                     | Vitamin B1 (H1101)       | 75001       | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Vitamin B1 (H1101)       | 53301       | 1        |
| HCK                        | Vitamine Komplex (H1100) | 15001275/0  | 1        |
| HCK                        | Vitamine Komplex (H1100) | 15001275/1  | 2        |
| HCK                        | Vitamine Komplex (H1100) | 15001275-1  | 1        |
| HCK                        | Vitamine Komplex (H1100) | 15001276-0  | 3        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 16000957-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 16000958    | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 16000959-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 16000960-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17001750    | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17000880    | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17000880/0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17001750/0  | 2        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17000880-0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 17001654    | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 20000144    | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 19001023/0  | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100) | 19001581    | 1        |
| hepart ag                  | Vitamine Komplex (H1100) | 1015954801  | 1        |
| hepart ag                  | Vitamine Komplex (H1100) | 10159548011 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 1014025301  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 1014025101  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 49201       | 4        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 49301       | 7        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 49202       | 5        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 77201       | 3        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100) | 14001589    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                         | Charge     | Spektren |
|----------------------------|----------------------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001275/1 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | H110031    | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001277   | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 16000957/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 17000880/0 | 4        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 17001750/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 17001751/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 19000364/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 19000433/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000144/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamine Komplex (H1100)         | 1014025101 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamine Komplex (H1100)         | 49301      | 5        |
| Hepart ag/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000836   | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 19000544/1 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000144/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 20000835/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 19001581/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Vitamine Komplex (H1100)         | 20001899/0 | 1        |
| Hepart/Unisan              | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001275/0 | 1        |
| unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 49302      | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 1014009901 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 25201      | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 25101      | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 49302      | 2        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 49301      | 2        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | H110031    | 2        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 49202      | 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)         | 1400159/0  | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 14001590/1 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 14001590/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001275/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001276/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 15001277/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 16000958/0 | 2        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 16000962   | 2        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 17001750   | 1        |
| Unisan                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 1014025401 | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Vitamine Komplex (H1100)         | 49201      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Vitamine Komplex (H1100)         | 48301      | 1        |
| Hepart                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) | 17000260   | 1        |
| Unisan                     | Antioxidantien NAT Komplex (...) |            | 3        |
| Hepart                     | Bioflavonoid Komplex (H1006)     | 17000256   | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                   | 17001832   | 1        |
| Hepart                     | Ginkgo (H1024)                   | 19002623   | 2        |
| Hepart                     | Glutathion (H1020)               | 15000478   | 1        |
| Hepart                     | Isoflavone (H1025)               | 16001644/0 | 1        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066)           | 16001439   | 1        |
| Hepart                     | OPC Grape Seed (H1066)           | 17001805   | 2        |
| Hepart                     | Rhodiola (H1064)                 | 15001045   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B1 (H1101)               | 17000914   | 1        |
| Hepart                     | Vitamine Komplex (H1100)         | 17001751/0 | 1        |

- 2113 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 1030 Chargen von 57 weiteren Substanzen.

Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 7099            | 31             | 17 891          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 7403            | 246            | 16 218          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 483             | 39             | 2113            |

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          |
|--------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9330 %) | 99,5652 % (> 99,5231 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8770 %) | 96,7839 % (> 96,7447 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7022 %) | 92,5287 % (> 91,9540 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80311     | 80311              | 0,00                      | 42,84                           |
| 80313     | 80313              | 0,00                      | 44,42                           |
| 80315     | 80315              | 0,00                      | 42,66                           |
| 80316     | 80316              | 0,00                      | 35,05                           |
| 80317     | 80317              | 0,00                      | 42,63                           |
| 80318     | 80318              | 0,00                      | 43,79                           |
| 80322     | 80322              | 0,00                      | 42,72                           |
| 80323     | 80323              | 0,00                      | 47,16                           |
| 80327     | 80327              | 0,00                      | 49,50                           |
| 80329     | 80329              | 0,00                      | 36,20                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80337     | 80337                  | 0,00                         | 37,82                              |
| 80342     | 80342                  | 0,00                         | 19,62                              |
| 80345     | 80345                  | 0,00                         | 43,43                              |
| 80349     | 80349                  | 0,00                         | 45,58                              |
| 80352     | 80352                  | 0,00                         | 13,19                              |
| 80380     | 80380                  | 0,00                         | 16,96                              |
| 80390     | 80390                  | 0,00                         | 31,76                              |
| 80391     | 80391                  | 0,00                         | 28,38                              |
| 80392     | 80392                  | 0,00                         | 34,02                              |
| 80398     | 80398                  | 0,00                         | 18,25                              |
| 80404     | 80404                  | 0,00                         | 31,98                              |
| 80405     | 80405                  | 0,00                         | 34,98                              |
| 80411     | 80411                  | 0,00                         | 41,75                              |
| 80419     | 80419                  | 0,00                         | 38,08                              |
| 80422     | 80422                  | 0,00                         | 45,39                              |
| 80430     | 80430                  | 0,00                         | 22,62                              |
| 80431     | 80431                  | 0,00                         | 42,79                              |
| 80432     | 80432                  | 0,00                         | 40,67                              |
| 80469     | 80469                  | 0,00                         | 44,92                              |
| 80473     | 80473                  | 0,00                         | 44,49                              |
| 80476     | 80476                  | 0,00                         | 28,53                              |
| 80479     | 80479                  | 0,00                         | 37,82                              |
| 80485     | 80485                  | 0,00                         | 40,54                              |
| 80486     | 80486                  | 0,00                         | 43,77                              |
| 80487     | 80487                  | 0,00                         | 42,53                              |
| 80492     | 80492                  | 0,00                         | 39,38                              |
| 80504     | 80504                  | 0,00                         | 40,19                              |
| 80505     | 80505                  | 0,00                         | 35,63                              |
| 80506     | 80506                  | 0,00                         | 38,06                              |
| 80507     | 80507                  | 0,00                         | 34,15                              |
| 80508     | 80508                  | 0,00                         | 38,69                              |
| 80509     | 80509                  | 0,00                         | 36,98                              |
| 80521     | 80521                  | 0,00                         | 45,78                              |
| 80522     | 80522                  | 0,00                         | 48,19                              |
| 80525     | 80525                  | 0,00                         | 45,55                              |
| 80526     | 80526                  | 0,00                         | 43,59                              |
| 80527     | 80527                  | 0,00                         | 44,96                              |
| 80529     | 80529                  | 0,00                         | 35,61                              |
| 80566     | 80566                  | 0,00                         | 27,23                              |
| 80583     | 80583                  | 0,00                         | 22,07                              |
| 80607     | 80607                  | 0,00                         | 41,30                              |
| 80609     | 80609                  | 0,00                         | 44,49                              |
| 80613     | 80613                  | 0,00                         | 43,02                              |
| 80616     | 80616                  | 0,00                         | 44,65                              |
| 80618     | 80618                  | 0,00                         | 42,14                              |
| 80619     | 80619                  | 0,00                         | 44,22                              |
| 80621     | 80621                  | 0,00                         | 44,81                              |
| 80624     | 80624                  | 0,00                         | 28,85                              |
| 80632     | 80632                  | 0,00                         | 28,93                              |
| 80636     | 80636                  | 0,00                         | 19,48                              |
| 80637     | 80637                  | 0,00                         | 43,56                              |
| 80638     | 80638                  | 0,00                         | 44,78                              |
| 80640     | 80640                  | 0,00                         | 44,55                              |
| 80642     | 80642                  | 0,00                         | 43,23                              |
| 80643     | 80643                  | 0,00                         | 43,31                              |
| 80646     | 80646                  | 0,00                         | 43,12                              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 80647            | 80647                          | 0,00                                 | 44,73                                      |
| 80648            | 80648                          | 0,00                                 | 42,99                                      |
| 80656            | 80656                          | 0,00                                 | 30,80                                      |
| 80657            | 80657                          | 0,00                                 | 28,49                                      |
| 80658            | 80658                          | 0,00                                 | 31,61                                      |
| 80672            | 80672                          | 0,00                                 | 38,44                                      |
| 80676            | 80676                          | 0,00                                 | 40,02                                      |
| 80707            | 80707                          | 0,00                                 | 48,76                                      |
| 80709            | 80709                          | 0,00                                 | 50,07                                      |
| 80711            | 80711                          | 0,00                                 | 48,62                                      |
| 80712            | 80712                          | 0,00                                 | 50,73                                      |
| 80715            | 80715                          | 0,00                                 | 51,32                                      |
| 80719            | 80719                          | 0,00                                 | 44,45                                      |
| 80722            | 80722                          | 0,00                                 | 50,23                                      |
| 80724            | 80724                          | 0,00                                 | 50,23                                      |
| 80729            | 80729                          | 0,00                                 | 49,79                                      |
| 80732            | 80732                          | 0,00                                 | 49,25                                      |
| 80734            | 80734                          | 0,00                                 | 50,75                                      |
| 80740            | 80740                          | 0,00                                 | 48,39                                      |
| 80741            | 80741                          | 0,00                                 | 49,76                                      |
| 80768            | 80768                          | 0,00                                 | 33,16                                      |
| 80783            | 80783                          | 0,00                                 | 38,24                                      |
| 80815            | 80815                          | 0,00                                 | 37,51                                      |
| 80819            | 80819                          | 0,00                                 | 27,34                                      |
| 80827            | 80827                          | 0,00                                 | 44,75                                      |
| 80853            | 80853                          | 0,00                                 | 32,26                                      |
| 80864            | 80864                          | 0,00                                 | 18,45                                      |
| 80878            | 80878                          | 0,00                                 | 35,71                                      |
| 80923            | 80923                          | 0,00                                 | 20,80                                      |
| 80946            | 80946                          | 0,00                                 | 24,80                                      |
| 80953            | 80953                          | 0,00                                 | 38,32                                      |
| 80980            | 80980                          | 0,00                                 | 41,95                                      |
| 80986            | 80986                          | 0,00                                 | 27,07                                      |
| 80987            | 80987                          | 0,00                                 | 25,95                                      |
| 80990            | 80990                          | 0,00                                 | 41,95                                      |
| 81001            | 81001                          | 0,00                                 | 18,93                                      |
| 81005            | 81005                          | 0,00                                 | 31,55                                      |
| 81016            | 81016                          | 0,00                                 | 34,84                                      |
| 81033            | 81033                          | 0,00                                 | 33,28                                      |
| 81034            | 81034                          | 0,00                                 | 37,25                                      |
| 81041            | 81041                          | 0,00                                 | 28,30                                      |
| 81042            | 81042                          | 0,00                                 | 26,58                                      |
| 81044            | 81044                          | 0,00                                 | 24,35                                      |
| 81070            | 81070                          | 0,00                                 | 22,16                                      |
| 81098            | 81098                          | 0,00                                 | 49,63                                      |
| 81102            | 81102                          | 0,00                                 | 24,86                                      |
| 81133            | 81133                          | 0,00                                 | 24,96                                      |
| 81136            | 81136                          | 0,00                                 | 35,97                                      |
| 81151            | 81151                          | 0,00                                 | 72,17                                      |
| 81166            | 81166                          | 0,00                                 | 35,46                                      |
| 81170            | 81170                          | 0,00                                 | 71,24                                      |
| 81171            | 81171                          | 0,00                                 | 51,34                                      |
| 81172            | 81172                          | 0,00                                 | 51,65                                      |
| 81183            | 81183                          | 0,00                                 | 41,12                                      |
| 81200            | 81200                          | 0,00                                 | 20,14                                      |
| 81202            | 81202                          | 0,00                                 | 23,51                                      |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 81215     | 81215                  | 0,00                         | 23,22                              |
| 81251     | 81251                  | 0,00                         | 30,80                              |
| 81253     | 81253                  | 0,00                         | 27,73                              |
| 81271     | 81271                  | 0,00                         | 42,86                              |
| 81279     | 81279                  | 0,00                         | 19,30                              |
| 81313     | 81313                  | 0,00                         | 23,70                              |
| 81315     | 81315                  | 0,00                         | 25,68                              |
| 81316     | 81316                  | 0,00                         | 25,29                              |
| 81329     | 81329                  | 0,00                         | 44,36                              |
| 81334     | 81334                  | 0,00                         | 61,13                              |
| 81338     | 81338                  | 0,00                         | 45,23                              |
| 81341     | 81341                  | 0,00                         | 32,52                              |
| 81343     | 81343                  | 0,00                         | 31,78                              |
| 81344     | 81344                  | 0,00                         | 33,93                              |
| 81345     | 81345                  | 0,00                         | 45,62                              |
| 81357     | 81357                  | 0,00                         | 34,94                              |
| 81364     | 81364                  | 0,00                         | 35,42                              |
| 81369     | 81369                  | 0,00                         | 28,01                              |
| 81375     | 81375                  | 0,00                         | 32,21                              |
| 81384     | 81384                  | 0,00                         | 47,67                              |
| 81388     | 81388                  | 0,00                         | 32,16                              |
| 81390     | 81390                  | 0,00                         | 16,80                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Hefe Bio (H1407)                                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80925-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hefe Bio (H1407)        | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)  | 21,32                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                   | 33,66                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)     | 37,12                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                  | 40,32                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 44,17                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)             | 45,75                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                  | 45,89                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                | 46,38                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 48,21                  | —                              |
| Magen Komplex (H1120)               | 50,59                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Hefe Bio (H1407) | 1900527  | 81194     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefe Bio (H1407)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 80              | 0              | 24 941          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 32,76                           |
| 81194     | 81194              | 0,00                      | 32,96                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Histaminblock Komplex (H1117)</b>                            |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80896-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe       | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Histaminblock Komplex (H1117) | 1     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Pathogene Komplex (H1803)             | 15,68                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 18,35                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 22,14                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 24,63                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)        | 28,67                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 33,62                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 34,80                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 36,53                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 37,67                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 45,44                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 47,25                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 48,10                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 48,12                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 50,63                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 981 Spektren aus insgesamt 492 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.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 24 981          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9362 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 15,68                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Inositol Hexanicotinat (H1022)</b>                           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80087-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Inositol Hexanicotinat (H1022) | 4     | 3     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 52,56                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Inositol Hexanic... | 18001390/0 | 81116     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 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.
- 24 821 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 16000750 | 80814     | 40       |
| Hepart    | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20000182 | 81231     | 40       |
| Hepart    | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20001828 | 81314     | 40       |

- 23 889 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Inositol Hexanicotinat (H1022)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Fagron                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 1811046001  | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 16000750/13 | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 18001390/3  | 1        |
| HCK                        | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 19000750/4  | 1        |
| HCK                        | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 15000013/3  | 1        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 16000750/2  | 1        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 16000750/12 | 1        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 18001390/4  | 2        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20000182/0  | 1        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20001828/2  | 1        |
| Hepart                     | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20001828/1  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                       | Charge     | Spektren |
|------------------|--------------------------------|------------|----------|
| Hepart           | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20001828/0 | 1        |
| Hepart           | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 20001828/3 | 1        |
| Hepart AG        | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 1811979201 | 1        |
| Hepart AG        | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 16000750/4 | 1        |
| Hepart AG        | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 15000013   | 1        |
| Purren Apotheke  | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 1811979201 | 1        |
| unisan           | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 15000013   | 1        |
| Unisan           | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 46001      | 1        |
| Unisan           | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 14000920   | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Inositol Hexanicotinat (H1022) | 46001      | 1        |

- 2613 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1302 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 24 821          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 889          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 22              | 0              | 2613            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9336 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8796 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7163 %) | 100,0000 % (> 72,7273 %) |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80320     | 80320                  | 0,00                         | 80,41                              |
| 80465     | 80465                  | 0,00                         | 78,69                              |
| 80554     | 80554                  | 0,00                         | 72,95                              |
| 81116     | 81116                  | 0,00                         | 52,56                              |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kakao (H1424)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80922-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kakao (H1424)           | 2     | 1     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Immunsystem (H1502) | 26,49                  | —                              |
| PET Basis (H1503)       | 39,34                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)          | 46,15                  | —                              |
| Kupfer (H1032)          | 49,31                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)       | 55,77                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24 941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1424)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 24 941          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 26,49                           |
| 81147     | 81147              | 0,00                      | 31,32                           |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80043-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kalium (H1030)          | 7     | 13    | 30    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 21,26                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 26,62                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 48,18                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 48,84                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 51,69                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000597     | 80571     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000598(B1) | 80574     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000599     | 80576     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000600     | 80578     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 16001645     | 80868     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 19000026     | 81154     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 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.
- 24 661 Spektren aus insgesamt 486 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 <sup>†</sup> 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.

- 610 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Kalium (H1030) | 130328001     | 80347     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 069201        | 80376     | 30       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000597 (B1) | 80572     | 60       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000598      | 80573     | 60       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000598 (F2) | 80575     | 60       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000599 (F2) | 80577     | 60       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 15000600 (B1) | 80579     | 60       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 16001646      | 80869     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 16001647      | 80870     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 19000027      | 81155     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 19000028      | 81156     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 20001174      | 81283     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 20001173      | 81287     | 40       |

- 23 399 Spektren aus insgesamt 505 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 73 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz       | Charge     | Spektren |
|------------------|----------------|------------|----------|
| Fagron           | Kalium (H1030) | 39301      | 1        |
| HCK              | Kalium (H1030) | 15000597-1 | 1        |
| HCK              | Kalium (H1030) | 15000599   | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 15000598-3 | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 15000599/1 | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 15000598   | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 16001646   | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 19000026/0 | 3        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 16001647/0 | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 16001647   | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 19000027/0 | 5        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 19000027   | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 19000028/0 | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 20001173/0 | 1        |
| Hepart / Unisan  | Kalium (H1030) | 160016460  | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 1124944201 | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 1124028903 | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 39302      | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 39301      | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 15000597/0 | 1        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 16001645/0 | 4        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 16001646/0 | 6        |
| Hepart AG        | Kalium (H1030) | 16001647/0 | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 944201     | 3        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 39301      | 8        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 288903     | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 28903      | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 1124944201 | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 69201      | 3        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 130328001  | 3        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 39302      | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 69301      | 3        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 69401/0    | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 69401      | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000599/0 | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000597/1 | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000597/0 | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000599   | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000598   | 1        |
| Unisan           | Kalium (H1030) | 15000600   | 2        |
| UNISAN           | Kalium (H1030) | 69201      | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Kalium (H1030) | 39302      | 1        |
| Hepart           | Kalium (H1030) | 16001645   | 1        |

- 2562 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1287 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu



wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kalium (H1030)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 24 661          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 609             | 1              | 23 399          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 66              | 7              | 2562            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8785 %) | 99,8361 % (> 99,3443 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7060 %) | 90,4110 % (> 86,3014 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80372     | 80372              | 0,00                      | 39,90                           |
| 80571     | 80571              | 0,00                      | 50,77                           |
| 80574     | 80574              | 0,00                      | 52,14                           |
| 80576     | 80576              | 0,00                      | 52,38                           |
| 80578     | 80578              | 0,00                      | 52,04                           |
| 80868     | 80868              | 0,00                      | 51,50                           |
| 81154     | 81154              | 0,00                      | 47,35                           |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Karotte (H1416)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 81087-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Karotte (H1416)         | 1     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aroma Orange (H1405)                  | 18,09                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)                   | 19,19                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 22,45                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 23,79                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 28,41                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 29,59                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 30,00                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 30,06                  | —                              |
| Waldfrucht (H1417)                    | 32,14                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 32,82                  | —                              |
| Cranberry (H1408)                     | 33,85                  | —                              |
| Rote Bete (H1414)                     | 36,18                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 36,54                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 39,67                  | —                              |
| Granatapfel (H1409)                   | 43,05                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 43,60                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 44,61                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 46,88                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 47,42                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 48,30                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 49,64                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 50,00                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 981 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1416)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 24 981          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 13              | 27             | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9362 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 32,5000 % (> 25,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 19,19                           |

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 Labor-

prüfung 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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Koffein Guarana Extrakt (H1425)                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10002191-2021-11-08                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Koffein Guarana Extrakt (H1425)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe         | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Koffein Guarana Extrakt (H1425) | 1     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Carnitin (H1038)                    | 15,13                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 22,43                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)              | 27,18                  | —                              |
| OPC Grape Seed (H1066)                | 30,99                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 33,23                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,37                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 37,77                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 39,62                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Koffein Guarana ... | 19000247/0 | 81212     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 981 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 *Koffein Guarana Extrakt (H1425)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Koffein Guarana Extrakt (H1425)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 24 981          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)* 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9362 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 81212            | 81212                     | 0,00                             | 26,67                                  |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kokos (H1418)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 81120-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kokos (H1418)           | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 16,09                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 20,06                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 26,78                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 27,62                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 44,54                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 45,21                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 45,22                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 45,84                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 47,49                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)   | 49,25                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 50,15                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24941 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1418)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 24 941          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 26,16                           |
| 81132     | 81132              | 0,00                      | 22,93                           |

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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80149-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kreatin (H1031)         | 5     | 2     | 7     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aroma Orange (H1405)            | 44,32                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)        | 46,00                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 49,27                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)              | 51,20                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 15000750 | 80628     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 20002161 | 81295     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 24 781 Spektren aus insgesamt 488 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 <sup>†</sup> 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 *Kreatin (H1031)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 17001177 | 80918     | 40       |
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 18001411 | 81115     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

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

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

- 2624 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1311 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 24 781          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 11              | 0              | 2624            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7311 %) | 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 |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80440     | 80440             | 0,00                      | 46,64                           |
| 80441     | 80441             | 0,00                      | 51,43                           |
| 80627     | 80627             | 0,00                      | 43,80                           |
| 80628     | 80628             | 0,00                      | 49,19                           |
| 81295     | 81295             | 0,00                      | 49,27                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kürbiskernprotein (H1429)</b>                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81010-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Kürbiskernprotein (H1429) | 3     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 19,17                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                | 23,79                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                  | 25,75                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)     | 28,09                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)             | 31,22                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)  | 35,65                  | —                              |
| Erbsprotein Komplex (H1428)         | 38,23                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 40,25                  | —                              |
| Hanfprotein (H1406)                 | 44,05                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                  | 44,12                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                  | 44,55                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)          | 46,77                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                  | 48,68                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Kürbiskernprotei... | 20000430   | 81276     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1429)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 28,09                           |
| 81164     | 81164              | 0,00                      | 28,16                           |
| 81276     | 81276              | 0,00                      | 29,37                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Arginin (H1036)</b>                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80026-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Arginin (H1036)       | 5     | 8     | 23    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eisen (H1015)                         | 27,28                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 31,21                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 35,47                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 36,55                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 39,30                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 42,15                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 47,68                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 51,14                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 40       | 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 |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 210015-71-72 | 81371     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 24 771 Spektren aus insgesamt 488 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 <sup>†</sup> 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.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 052401   | 80330     | 60       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 14000563 | 80446     | 20       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 14000564 | 80448     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 17000878 | 80928     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 17000877 | 80929     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 18001443 | 81114     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 19000626 | 81188     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 19000689 | 81189     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 16000950 | 80808     | 40       |

- 23 649 Spektren aus insgesamt 509 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz          | Charge     | Spektren |
|----------------------------|-------------------|------------|----------|
| Fagron                     | L-Arginin (H1036) | 1324044301 | 1        |
| HCK                        | L-Arginin (H1036) | 14000564   | 1        |
| HCK                        | L-Arginin (H1036) | 14000563/2 | 1        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 16000950/0 | 1        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 16000949/0 | 2        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000877-0 | 2        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000877/0 | 2        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000878   | 4        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000878/0 | 3        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000877   | 1        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000878-0 | 1        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 18001443/0 | 1        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 17000878/1 | 2        |
| Hepart                     | L-Arginin (H1036) | 19000626/0 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Arginin (H1036) | 66501      | 1        |
| Hepart AG                  | L-Arginin (H1036) | 14000563/2 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Arginin (H1036) | 17000877/0 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Arginin (H1036) | 17000878/0 | 9        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Arginin (H1036) | 19000626/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Arginin (H1036) | 19000626   | 1        |
| unisan                     | L-Arginin (H1036) | 52401      | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 27802      | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 44301      | 2        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 1324950601 | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 66501      | 5        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 52401      | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 14000563   | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 14000564/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 14000564/2 | 1        |
| Unisan                     | L-Arginin (H1036) | 17000877   | 3        |
| UNISAN                     | L-Arginin (H1036) | 66501      | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | L-Arginin (H1036) | 52401      | 2        |
| Unisan/Hepart AG           | L-Arginin (H1036) | 1324044301 | 1        |

- 2577 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1297 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 250             | 0              | 24 771          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 300             | 60             | 23 649          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 46              | 12             | 2577            |

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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8787 %) | 83,3333 % (> 82,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7071 %) | 79,3103 % (> 74,1379 %)  |

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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80373            | 80373                     | 0,00                             | 36,55                                  |
| 80807            | 80807                     | 0,00                             | 42,42                                  |
| 80867            | 80867                     | 0,00                             | 39,60                                  |
| 80876            | 80876                     | 0,00                             | 41,69                                  |
| 81113            | 81113                     | 0,00                             | 40,58                                  |
| 81371            | 81371                     | 0,00                             | 37,99                                  |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Carnitin (H1038)                                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80013-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Carnitin (H1038)      | 8     | 10    | 37    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Koffein Guarana Extrakt (H1425)       | 23,65                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 26,35                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 26,94                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 27,24                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 33,54                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)              | 33,65                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 34,94                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 35,25                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 35,90                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)           | 43,10                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                      | 43,65                  | —                              |
| OPC Grape Seed (H1066)                | 45,82                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)               | 47,11                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 51,56                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 130605302 | 80483     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000052  | 80557     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000054  | 80559     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 16000453  | 80787     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 18000538  | 81045     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 21000309  | 81350     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 24 641 Spektren aus insgesamt 485 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 <sup>†</sup> 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.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000053 | 80558     | 60       |
| 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       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 20001491 | 81289     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 19001233 | 81290     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 20001492 | 81293     | 40       |

- 23 569 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 90 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz           | Charge      | Spektren |
|----------------------------|--------------------|-------------|----------|
| HCK                        | L-Carnitin (H1038) | 15000053-2  | 2        |
| HCK                        | L-Carnitin (H1038) | 1500003-0   | 1        |
| HCK                        | L-Carnitin (H1038) | 15000054-0  | 4        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 15000054/1  | 2        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000450-1  | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000453-0  | 2        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000451/0  | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 160004531   | 3        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000453/0  | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000454/0  | 4        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 160000453   | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 16000454    | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 18000538/0  | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 20001691/0  | 1        |
| Hepart                     | L-Carnitin (H1038) | 20001491/0  | 1        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 16000453/1  | 2        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 16000454/0  | 5        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 18000538/0  | 2        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 1184026001  | 1        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 26010       | 3        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 26001       | 1        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 480g        | 1        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 130605300   | 1        |
| Hepart AG                  | L-Carnitin (H1038) | 130605301   | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Carnitin (H1038) | 1184965901  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Carnitin (H1038) | 26020       | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Carnitin (H1038) | 26010       | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Carnitin (H1038) | 20001491/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Carnitin (H1038) | 18000539/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Carnitin (H1038) | 18000538/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | L-Carnitin (H1038) | 20001492/0  | 1        |
| unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 26010       | 1        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 130605302   | 2        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 15000053/0  | 2        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 15000052    | 1        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 130605300/3 | 1        |
| 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        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 16000450    | 1        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 16000451    | 2        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 965901      | 1        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 130326002   | 1        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 26010       | 2        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 1184026020  | 3        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 130605300   | 4        |
| Unisan                     | L-Carnitin (H1038) | 130605301   | 1        |
| UNISAN                     | L-Carnitin (H1038) | 130605300   | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz           | Charge     | Spektren |
|------------------|--------------------|------------|----------|
| UNISAN           | L-Carnitin (H1038) | 130605302  | 1        |
| Unisan           | L-Carnitin (H1038) | 1184965901 | 1        |
| Unisan 2.10.2015 | L-Carnitin (H1038) | 15000052/0 | 2        |
| Unsan            | L-Carnitin (H1038) | 16000450   | 1        |
| Hepart           | L-Carnitin (H1038) | 16000453   | 1        |
| Unisan           | L-Carnitin (H1038) |            | 2        |

- 2545 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1278 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 24 641          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 440             | 0              | 23 569          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 85              | 5              | 2545            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8786 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7052 %) | 94,4444 % (> 91,1111 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80344     | 80344                  | 0,00                         | 23,65                              |
| 80371     | 80371                  | 0,00                         | 33,74                              |
| 80483     | 80483                  | 0,00                         | 30,84                              |
| 80557     | 80557                  | 0,00                         | 36,39                              |
| 80559     | 80559                  | 0,00                         | 36,23                              |
| 80787     | 80787                  | 0,00                         | 35,86                              |
| 81045     | 81045                  | 0,00                         | 35,90                              |
| 81350     | 81350                  | 0,00                         | 35,91                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Carnosin (H1041)                                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80153-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Carnosin (H1041)      | 2     | 1     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin (H1041) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin (H1041) in der Substanzklasse HCK auf. Bei Mahalanobis-Abständen  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin (H1021) | 63,72                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem Mahalanobis-Abstand über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin (H1041) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 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.
- 24 881 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin (H1041).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Carnosin (H1041) | 18001109 | 81071     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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.

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnosin (H1041).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                    | Substanz           | Charge     | Spektren |
|------------------------------|--------------------|------------|----------|
| HCK                          | L-Carnosin (H1041) | 74801-4    | 1        |
| HCK                          | L-Carnosin (H1041) | 74801/4    | 1        |
| HCK                          | L-Carnosin (H1041) | 1813979202 | 1        |
| Hepart                       | L-Carnosin (H1041) | 74801-8    | 1        |
| Hepart                       | L-Carnosin (H1041) | 18001109/0 | 1        |
| Hepart AG                    | L-Carnosin (H1041) | 1812045901 | 1        |
| Hepart AG                    | L-Carnosin (H1041) | 45901      | 1        |
| Hepart AG                    | L-Carnosin (H1041) | 1812979202 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu. . . | L-Carnosin (H1041) | 1812045901 | 1        |
| Purren Apotheke              | L-Carnosin (H1041) | 1813979202 | 1        |
| UNISAN                       | L-Carnosin (H1041) | 74801      | 1        |
| Unisan/Hepart AG             | L-Carnosin (H1041) | 45901      | 1        |

- 2623 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1311 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren



Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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-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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 24 881          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 2623            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7286 %) | 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                      | 85,62                           |
| 80452     | 80452              | 0,00                      | 81,79                           |
| 80655     | 80655              | 0,00                      | 83,10                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Leaky Gut Komplex (H1802)                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81039-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Leaky Gut Komplex (H1802) | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ginseng (H1018)                       | 14,19                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 15,94                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 15,96                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 16,28                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 19,93                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 22,13                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 24,48                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 26,48                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 31,08                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 34,12                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 34,36                  | —                              |
| Camu Camu (H1411)                     | 35,64                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 36,47                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 37,56                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 43,02                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 44,84                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 45,08                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 47,20                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 47,42                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 48,47                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 48,78                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 49,69                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 49,74                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 50,43                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Leaky Gut Komple... | 20001259/0 | 81270     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 941 Spektren aus insgesamt 491 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.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Leaky Gut Komplex (H1802) | 18000639 | 81040     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 Charge-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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 24 941          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 31,08                           |
| 81270     | 81270              | 0,00                      | 24,75                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Leber Niere Komplex (H1801)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81036-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Leber Niere Komplex (H1801) | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 32,14                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 62,69                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24981 Spektren aus insgesamt 492 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.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 24 981          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9362 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 32,14                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Glutamin (H1043)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80089-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Glutamin (H1043)      | 6     | 8     | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043) in der Substanzklasse HCK auf. Bei Mahalanobis-Abständen  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Leaky Gut Komplex (H1802)           | 33,77                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1429)           | 34,91                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)  | 34,98                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)          | 38,43                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                 | 39,25                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 39,81                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)     | 40,40                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                | 41,42                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)               | 43,14                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                   | 43,92                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 44,07                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem Mahalanobis-Abstand über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 15000018 | 80552     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 16000940 | 80802     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 20001001 | 81263     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 20001021 | 81264     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 24 741 Spektren aus insgesamt 487 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 <sup>†</sup> 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.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|
| 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       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 19000531   | 81190     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 19000650/0 | 81191     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 21000248   | 81351     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 21001702   | 81363     | 50       |

- 23 679 Spektren aus insgesamt 510 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043).



- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz           | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------------|------------|----------|
| HCK                        | L-Glutamin (H1043) | 15000017/1 | 1        |
| HCK                        | L-Glutamin (H1043) | 16000941   | 2        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 15000018-2 | 1        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 16000940/0 | 3        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 16000940/1 | 1        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 16000942-0 | 2        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 16000942/0 | 3        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 17000901   | 1        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 17000901/1 | 1        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 19000531/0 | 2        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 20001001/0 | 1        |
| Hepart / Unisan            | L-Glutamin (H1043) | 16000942   | 1        |
| Hepart AG                  | L-Glutamin (H1043) | 15000017/1 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Glutamin (H1043) | 160009420  | 1        |
| Hepart AG                  | L-Glutamin (H1043) | 17000901/0 | 2        |
| Hepart ag/Unisan           | L-Glutamin (H1043) | 20001001   | 1        |
| Hepart, 27.03.19           | L-Glutamin (H1043) | 17000901/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 1814026901 | 5        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 26903      | 2        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 61501      | 8        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 26904      | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 61501/4    | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 15000017/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 15000017   | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 15000018/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 16000940   | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 15000018   | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 16000941   | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) | 16000942   | 3        |
| UNISAN                     | L-Glutamin (H1043) | 61501      | 2        |
| UNISAN                     | L-Glutamin (H1043) | 15000017/0 | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | L-Glutamin (H1043) | 26904      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | L-Glutamin (H1043) | 26901      | 1        |
| Hepart                     | L-Glutamin (H1043) | 20001001   | 1        |
| Unisan                     | L-Glutamin (H1043) |            | 1        |

- 2577 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1294 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 24 741          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 330             | 0              | 23 679          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 55              | 3              | 2577            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8788 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7071 %) | 94,8276 % (> 89,6552 %)  |

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                      | 33,77                           |
| 80551     | 80551              | 0,00                      | 40,34                           |
| 80552     | 80552              | 0,00                      | 38,43                           |
| 80802     | 80802              | 0,00                      | 42,61                           |
| 81263     | 81263              | 0,00                      | 42,17                           |
| 81264     | 81264              | 0,00                      | 41,82                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Isoleucin (H1045)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80134-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Isoleucin (H1045)     | 4     | 2     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Valin (H1056)  | 29,93                  | –                              |
| L-Leucin (H1046) | 34,33                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Isoleucin (H10... | 15001641 | 80678     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Isoleucin (H10... | 15001640 | 80679     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 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.
- 24 801 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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-Isoleucin (H1045)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 17000900 | 80909     | 40       |
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 18001412 | 81111     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 24 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------|---------------------|-------------|----------|
| Fritz Schiele | L-Isoleucin (H1045) | 1805027701  | 1        |
| HCK           | L-Isoleucin (H1045) | 14001772/3  | 1        |
| HCK           | L-Isoleucin (H1045) | 15001641    | 2        |
| Hepart        | L-Isoleucin (H1045) | 15001640-2  | 2        |
| Hepart        | L-Isoleucin (H1045) | 150001640-2 | 1        |
| Hepart        | L-Isoleucin (H1045) | 15001641-0  | 2        |
| Hepart        | L-Isoleucin (H1045) | 17000900/0  | 2        |
| Hepart        | L-Isoleucin (H1045) | 17000900    | 1        |
| Hepart AG     | L-Isoleucin (H1045) | 1805027701  | 2        |
| Hepart AG     | L-Isoleucin (H1045) | 66301       | 1        |
| Hepart AG     | L-Isoleucin (H1045) | 15001640/2  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz            | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | L-Isoleucin (H1045) | 15001641   | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Isoleucin (H1045) | 1804968701 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Isoleucin (H1045) | 66301      | 1        |
| Unisan                     | L-Isoleucin (H1045) | 27701      | 1        |
| Unisan                     | L-Isoleucin (H1045) | 1805968701 | 1        |
| Unisan                     | L-Isoleucin (H1045) | 66301      | 2        |
| Unisan                     | L-Isoleucin (H1045) | 15001640   | 1        |

- 2611 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1306 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 24 801          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 18              | 6              | 2611            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7151 %) | 75,0000 % (> 62,5000 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80368     | 80368                  | 0,00                         | 33,33                              |
| 80498     | 80498                  | 0,00                         | 32,93                              |
| 80678     | 80678                  | 0,00                         | 33,84                              |
| 80679     | 80679                  | 0,00                         | 29,93                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Leucin (H1046)</b>                                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80150-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Leucin (H1046)        | 3     | 3     | 9     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046) in der Substanzklasse HCK auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Isoleucin (H1045) | 35,55                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046) sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 965101   | 80333     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 074301   | 80410     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 21001145 | 81362     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 871 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 15000283 | 80570     | 60       |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 18001305 | 81074     | 40       |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 20001576 | 81286     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz         | Charge     | Spektren |
|----------------------------|------------------|------------|----------|
| HCK                        | L-Leucin (H1046) | 74301/3    | 1        |
| HCK                        | L-Leucin (H1046) | 965101     | 1        |
| Hepart                     | L-Leucin (H1046) | 18001305   | 1        |
| Hepart                     | L-Leucin (H1046) | 15000283   | 1        |
| Hepart AG                  | L-Leucin (H1046) | 1809994101 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Leucin (H1046) | 15000283/1 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Leucin (H1046) | 18001305/0 | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Leucin (H1046) | 52601      | 2        |
| Purren Apotheke            | L-Leucin (H1046) | 1809965101 | 1        |
| Unisan                     | L-Leucin (H1046) | 1809965101 | 1        |
| Unisan                     | L-Leucin (H1046) | 52601      | 1        |
| Unisan                     | L-Leucin (H1046) | 15000283/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Leucin (H1046) | 15000283/1 | 1        |
| Unisan                     | L-Leucin (H1046) | 15000283   | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | L-Leucin (H1046) | 52601      | 1        |

- 2618 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1310 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Leucin (H1046)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 24 871          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 3              | 2618            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9338 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8794 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7206 %) | 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 |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80333     | 80333             | 0,00                      | 41,29                           |
| 80410     | 80410             | 0,00                      | 48,07                           |
| 81362     | 81362             | 0,00                      | 56,64                           |

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 Labor-

prüfung 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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80151-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Lysin (H1047)         | 7     | 3     | 18    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Carnosin (H1041) | 50,80                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 065401     | 80343     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 028801     | 80360     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 065401     | 80453     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 028801     | 80458     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 14000944   | 80468     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 15000372   | 80562     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 16001395/0 | 80847     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 18001389   | 81131     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 21001735   | 81376     | 50       | entfällt       |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 24631 Spektren aus insgesamt 486 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 <sup>†</sup> 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 16001503/0 | 80848     | 40       |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 19001154   | 81208     | 40       |
| Hepart    | L-Lysin (H1047) | 20000950   | 81268     | 40       |

- 23889 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 33 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                    | Substanz        | Charge     | Spektren |
|------------------------------|-----------------|------------|----------|
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch. ... | L-Lysin (H1047) | 18001389   | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch. ... | L-Lysin (H1047) | 18001389/2 | 1        |
| HCK                          | L-Lysin (H1047) | 14000944/1 | 1        |
| HCK                          | L-Lysin (H1047) | 15000372/0 | 2        |
| HCK                          | L-Lysin (H1047) | 15000372   | 1        |
| Hepart                       | L-Lysin (H1047) | 15000372-1 | 2        |
| Hepart                       | L-Lysin (H1047) | 16001395   | 4        |
| Hepart                       | L-Lysin (H1047) | 16001503   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz        | Charge     | Spektren |
|----------------------------|-----------------|------------|----------|
| Hepart                     | L-Lysin (H1047) | 19001154/1 | 1        |
| Hepart                     | L-Lysin (H1047) | 1900154/1  | 1        |
| Hepart                     | L-Lysin (H1047) | 19001154   | 1        |
| Hepart AG                  | L-Lysin (H1047) | 65401      | 1        |
| Hepart AG                  | L-Lysin (H1047) | 15000372/2 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Lysin (H1047) | 16001503/0 | 2        |
| Hepart AG                  | L-Lysin (H1047) | 16001395/1 | 3        |
| Hepart AG                  | L-Lysin (H1047) | 16001503/1 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Lysin (H1047) | 1800955002 | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | L-Lysin (H1047) | 19001154   | 2        |
| Unisan                     | L-Lysin (H1047) | 1800017302 | 1        |
| Unisan                     | L-Lysin (H1047) | 14000944   | 1        |
| Unisan                     | L-Lysin (H1047) | 15000372/0 | 1        |
| Unisan                     | L-Lysin (H1047) | 65401/4    | 1        |
| Unisan                     | L-Lysin (H1047) | 1801028801 | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | L-Lysin (H1047) | 65401      | 1        |

- 2602 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1299 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Lysin (H1047)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 390             | 0              | 24 631          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 889          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 31              | 2              | 2602            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,4615 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8796 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7114 %) | 93,9394 % (> 84,8485 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80343     | 80343              | 0,00                      | 52,82                           |
| 80360     | 80360              | 0,00                      | 62,92                           |
| 80453     | 80453              | 0,00                      | 54,84                           |
| 80458     | 80458              | 0,00                      | 56,15                           |
| 80468     | 80468              | 0,00                      | 64,19                           |
| 80562     | 80562              | 0,00                      | 62,47                           |
| 80847     | 80847              | 0,00                      | 71,33                           |
| 81131     | 81131              | 0,00                      | 67,42                           |
| 81376     | 81376              | 0,00                      | 52,47                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Ornithin (H1048)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80175-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Ornithin (H1048)      | 6     | 1     | 11    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048) in der Substanzklasse HCK auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Lysin (H1047)                 | 41,60                  | —                              |
| L-Tyrosin (H1054)               | 47,07                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 62,85                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 15001364     | 80667     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 15001364(F1) | 80669     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 16000935     | 80811     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 20002205     | 81321     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 21001080     | 81366     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 24 711 Spektren aus insgesamt 487 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 <sup>†</sup> 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 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|--------------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Ornithin (H1048) | 15001364(F2) | 80668     | 60       |

- 23 949 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz           | Charge     | Spektren |
|-----------------|--------------------|------------|----------|
| HCK             | L-Ornithin (H1048) | 15000004-3 | 1        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935-0 | 2        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935/2 | 1        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935/1 | 1        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935-2 | 2        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935/3 | 2        |
| Hepart / Unisan | L-Ornithin (H1048) | 15000004   | 2        |
| Hepart AG       | L-Ornithin (H1048) | 16000935/1 | 1        |
| Purren Apotheke | L-Ornithin (H1048) | 1817979301 | 1        |
| Unisan          | L-Ornithin (H1048) | 1816979301 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz           | Charge     | Spektren |
|------------------|--------------------|------------|----------|
| Unisan           | L-Ornithin (H1048) | 979301     | 2        |
| Unisan           | L-Ornithin (H1048) | 16000935/0 | 3        |
| Unisan/Hepart AG | L-Ornithin (H1048) | 27001      | 2        |

- 2614 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1308 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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-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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 24 711          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 23 949          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 5              | 2614            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8808 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7170 %) | 76,1905 % (> 61,9048 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80629     | 80629                  | 0,00                         | 74,82                              |
| 80667     | 80667                  | 0,00                         | 71,34                              |
| 80669     | 80669                  | 0,00                         | 76,05                              |
| 80811     | 80811                  | 0,00                         | 65,21                              |
| 81321     | 81321                  | 0,00                         | 70,52                              |
| 81366     | 81366                  | 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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Phenylalanin (H1049)</b>                                   |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80090-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Phenylalanin (H1049)  | 4     | 1     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Tryptophan (H1053) | 24,61                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | L-Phenylalanin (...) | 19000779 | 81167     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Phenylalanin (...) | 21001354 | 81359     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 24 851 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876 | 80916     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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.

- 26 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz               | Charge     | Spektren |
|------------------|------------------------|------------|----------|
| HCK              | L-Phenylalanin (H1049) | 74401/1    | 2        |
| HCK              | L-Phenylalanin (H1049) | 74401/2    | 1        |
| Hepart           | L-Phenylalanin (H1049) | 16001096-1 | 1        |
| Hepart           | L-Phenylalanin (H1049) | 170008760  | 3        |
| Hepart           | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876   | 1        |
| Hepart           | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876/1 | 3        |
| Hepart AG        | L-Phenylalanin (H1049) | 74401/1    | 1        |
| Hepart AG        | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876/0 | 1        |
| Hepart AG        | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876/1 | 1        |
| Unisan           | L-Phenylalanin (H1049) | 25009      | 7        |
| Unisan           | L-Phenylalanin (H1049) | 74401/0    | 1        |
| Unisan           | L-Phenylalanin (H1049) | 16001096   | 2        |
| Unisan/Hepart AG | L-Phenylalanin (H1049) | 1828025009 | 1        |
| Hepart           | L-Phenylalanin (H1049) | 16001096   | 1        |

- 2609 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1309 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 170             | 0              | 24 851          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 9              | 2609            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7140 %) | 65,3846 % (> 53,8462 %)  |

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                      | 39,15                           |
| 80852     | 80852              | 0,00                      | 38,16                           |
| 81167     | 81167              | 0,00                      | 38,88                           |
| 81359     | 81359              | 0,00                      | 45,13                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Threonin (H1052)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80107-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Threonin (H1052)      | 1     | 2     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin (H1021) | 48,73                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Threonin (H1052) | 14001718 | 81018     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 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.
- 24 921 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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-Threonin (H1052)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Threonin (H1052) | 17000875 | 80920     | 40       |
| Hepart    | L-Threonin (H1052) | 18001023 | 81077     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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.

- 24 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz           | Charge     | Spektren |
|-----------------|--------------------|------------|----------|
| HCK             | L-Threonin (H1052) | 14001718/2 | 1        |
| HCK             | L-Threonin (H1052) | 14001718-4 | 2        |
| HCK             | L-Threonin (H1052) | 14001718-5 | 2        |
| HCK             | L-Threonin (H1052) | 14001718/9 | 1        |
| Hedinger        | L-Threonin (H1052) | 25708      | 3        |
| Hepart          | L-Threonin (H1052) | 14001718-7 | 1        |
| Hepart          | L-Threonin (H1052) | 14001718-6 | 1        |
| Hepart          | L-Threonin (H1052) | 14001718-9 | 1        |
| Hepart          | L-Threonin (H1052) | 17000875/1 | 1        |
| Hepart          | L-Threonin (H1052) | 17000875   | 1        |
| Hepart AG       | L-Threonin (H1052) | 1700875/5  | 1        |
| Hepart/Unisan   | L-Threonin (H1052) | 14001718/3 | 1        |
| Purren Apotheke | L-Threonin (H1052) | 1833014901 | 1        |
| unisan          | L-Threonin (H1052) | 25708      | 1        |
| Unisan          | L-Threonin (H1052) | 25708      | 1        |
| Unisan          | L-Threonin (H1052) | 14001718   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Spektren |
|-----------|--------------------|------------|----------|
| Unisan    | L-Threonin (H1052) | 14001718/1 | 1        |
| Unisan    | L-Threonin (H1052) | 14001718/7 | 1        |
| UNISAN    | L-Threonin (H1052) | 25708      | 1        |

- 2611 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1304 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 24 921          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 18              | 6              | 2611            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9342 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7151 %) | 75,0000 % (> 62,5000 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80496     | 80496                  | 0,00                         | 51,41                              |
| 81018     | 81018                  | 0,00                         | 54,52                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Tryptophan (H1053)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80127-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Tryptophan (H1053)    | 6     | 2     | 28    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Phenylalanin (H1049)          | 31,66                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 62,35                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1... | 16001394 | 80845     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1... | 16001404 | 80846     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1... | 20001589 | 81284     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1... | 21001643 | 81379     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 24 751 Spektren aus insgesamt 487 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 <sup>†</sup> 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-Tryptophan (H1053)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Tryptophan (H1053) | 15000443 | 80582     | 60       |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1053) | 19001101 | 81219     | 40       |

- 23 909 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 60 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------------|------------|----------|
| Caelo     | L-Tryptophan (H1053) | 15000441/4 | 1        |
| Caelo     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443/0 | 1        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000441   | 2        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000441/2 | 1        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000443-0 | 2        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000441-2 | 1        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000443-1 | 2        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 15000443   | 2        |
| HCK       | L-Tryptophan (H1053) | 16001404   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz             | Charge      | Spektren |
|----------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443-2  | 3        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443-3  | 1        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443-4  | 1        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 16001404-0  | 5        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 16001404-1  | 1        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 16001394/0  | 2        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 19001101/0  | 1        |
| Hepart                     | L-Tryptophan (H1053) | 9001101/01  | 1        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 1824027901  | 2        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 27901       | 4        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 27902       | 1        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 16001404/3  | 3        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 160001404/3 | 1        |
| Hepart AG                  | L-Tryptophan (H1053) | 16001394/2  | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | L-Tryptophan (H1053) | 27901       | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | L-Tryptophan (H1053) | 19001101/0  | 1        |
| Purren Apotheke            | L-Tryptophan (H1053) | 1825950001  | 1        |
| Purren Apotheke            | L-Tryptophan (H1053) | 978501      | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 1824950001  | 2        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 950001      | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 27901       | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 27902       | 2        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 74501       | 2        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 74501/4     | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 150000441   | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443/0  | 1        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000443    | 2        |
| Unisan                     | L-Tryptophan (H1053) | 15000441/4  | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | L-Tryptophan (H1053) | 27901       | 1        |
| unisan                     | L-Tryptophan (H1053) |             | 1        |

- 2575 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1290 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 24 751          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 43              | 17             | 2575            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8798 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7070 %) | 71,6667 % (> 66,6667 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80401     | 80401              | 0,00                      | 35,53                           |
| 80581     | 80581              | 0,00                      | 47,25                           |
| 80845     | 80845              | 0,00                      | 62,35                           |
| 80846     | 80846              | 0,00                      | 62,60                           |
| 81284     | 81284              | 0,00                      | 55,32                           |
| 81379     | 81379              | 0,00                      | 63,82                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Tyrosin (H1054)</b>                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80121-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Tyrosin (H1054)       | 3     | 1     | 10    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin (H1021) | 66,81                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 100      | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 15001380 | 80704     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 18000412 | 81050     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 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.
- 24 821 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 20000220 | 81267     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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.

- 24 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------|------------|----------|
| HCK       | L-Tyrosin (H1054) | 1380       | 1        |
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 15001380-1 | 5        |
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 15001380-4 | 2        |
| Hepart    | L-Tyrosin (H1054) | 18000412/0 | 2        |
| Hepart AG | L-Tyrosin (H1054) | 74601      | 1        |
| Hepart AG | L-Tyrosin (H1054) | 29502      | 1        |
| Hepart AG | L-Tyrosin (H1054) | 15001380/0 | 2        |
| Unisan    | L-Tyrosin (H1054) | 29501      | 3        |
| Unisan    | L-Tyrosin (H1054) | 29502      | 4        |
| Unisan    | L-Tyrosin (H1054) | 979102     | 1        |
| Unisan    | L-Tyrosin (H1054) | 74601/3    | 1        |
| UNISAN    | L-Tyrosin (H1054) | 74601      | 1        |

- 2611 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1310 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 24 821          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 9              | 2611            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9336 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7151 %) | 62,5000 % (> 50,0000 %)  |

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 | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80386     | 80386             | 0,00                      | 83,61                           |
| 80704     | 80704             | 0,00                      | 85,78                           |
| 81050     | 81050             | 0,00                      | 81,53                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81008-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe             | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427) | 3     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Amino V Komplex (H1400)            | 22,54                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 24,16                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 25,95                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1429)          | 27,87                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 28,91                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 37,20                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                 | 41,03                  | —                              |
| Erbsprotein Komplex (H1428)        | 42,24                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                 | 50,59                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Lupinenprotein B... | 17001732 | 81008     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lupinenprotein B... | 19000532 | 81165     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lupinenprotein B... | 21001841 | 81387     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 891 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Lupinenprotein BCAA Komplex ... | 18000948 | 81065     | 40       |
| Hepart    | Lupinenprotein BCAA Komplex ... | 20000644 | 81258     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Lupinenprotein BCAA 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 *Lupinenprotein BCAA 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 24 891          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 23,78                           |
| 81165     | 81165              | 0,00                      | 28,14                           |
| 81387     | 81387              | 0,00                      | 28,10                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Valin (H1056)                                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80145-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Valin (H1056)         | 2     | 1     | 9     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056) wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056) in der Substanzklasse HCK auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Isoleucin (H1045) | 61,74                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056) in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Valin (H1056) | 16001380/0 | 80844     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 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.
- 24 921 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (*H1056*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Valin (H1056) | 15001436 | 80670     | 60       |

- 23 949 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (*H1056*).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-----------------|-----------------|------------|----------|
| HCK             | L-Valin (H1056) | 7016659    | 1        |
| HCK             | L-Valin (H1056) | 15001436-1 | 1        |
| Hepart AG       | L-Valin (H1056) | 1807025012 | 1        |
| Hepart AG       | L-Valin (H1056) | 15001436   | 1        |
| Hepart AG       | L-Valin (H1056) | 16001380/2 | 1        |
| Hepart AG       | L-Valin (H1056) | 16001380/0 | 1        |
| Purren Apotheke | L-Valin (H1056) | 1807936701 | 1        |
| Unisan          | L-Valin (H1056) | 25012      | 2        |
| Unisan          | L-Valin (H1056) | 1807961101 | 2        |
| Unisan          | L-Valin (H1056) | 15001436   | 2        |
| Unisan          | L-Valin (H1056) | 15001436/1 | 1        |
| Hepart AG       | L-Valin (H1056) |            | 1        |

- 2620 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1309 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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              | 100             | 0              | 24 921          |
| Typ B | 0              | 49              | 11             | 23 949          |
| Typ C | 0              | 15              | 0              | 2620            |

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 % (> 99,9342 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8808 %) | 81,6667 % (> 76,6667 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7232 %) | 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 |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80520     | 80520             | 0,00                      | 72,99                           |
| 80844     | 80844             | 0,00                      | 63,63                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magen Komplex (H1120)                                           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80666-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Magen Komplex (H1120)   | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Immunsystem (H1502)            | 25,12                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                   | 26,37                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 28,92                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                  | 30,74                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 39,83                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 44,25                  | —                              |
| Hanfprotein (H1406)                | 47,41                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                 | 47,46                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)      | 51,78                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magen Komplex (H... | 16001138 | 80888     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 100 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.

- 24921 Spektren aus insgesamt 491 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Magen Komplex (H1120) | 16001139 | 80889     | 40       |

- 23969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Magen Komplex (H1120)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 24 921          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9342 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80666     | 80666              | 0,00                      | 25,12                           |
| 80888     | 80888              | 0,00                      | 28,10                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80061-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080); Magnesium (H1060); Spurenelemente JK Komplex (H1080)

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.



| Substanz/Substanzgruppe                               | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080) | 12    | 38    | 62    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spurenelemente BAG (H1078)         | 28,54                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 40,56                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 41,46                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 45,14                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)           | 47,94                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 53,51                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 069601           | 80378     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 14001893         | 80515     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 16000264         | 80767     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 16000269         | 80770     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 16001702         | 80856     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 18000949         | 81058     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)   | 21000494-495-493 | 81327     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente J... | 072701           | 80387     | 40       | beim Lieferant |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Spurenelemente J... | 072901   | 80388     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente J... | 072801   | 80389     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente J... | 072901   | 80701     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente J... | 15000526 | 80766     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente J... | 18000455 | 81029     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 24 401 Spektren aus insgesamt 481 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 <sup>†</sup> 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.

- 1760 Spektren von 38 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 043601   | 80351     | 40       |
| 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) | 14001895 | 80516     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 14001889 | 80517     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 14001891 | 80518     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 14001894 | 80519     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000270 | 80769     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000267 | 80771     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000271 | 80772     | 60       |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000268 | 80773     | 60       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                        | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|--------------|-----------|----------|
| 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       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)               | 19001559/0   | 81175     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)               | 19001153     | 81176     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)               | 19001558     | 81177     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)               | 19001560     | 81178     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)               | 19001561     | 81179     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000525     | 80673     | 60       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000870     | 80932     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000871     | 80933     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000869     | 80934     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000456     | 81030     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000457     | 81031     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000484     | 81032     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex (H... | 21000245-376 | 81352     | 40       |

- 22 249 Spektren aus insgesamt 480 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 143 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)* / *Spurenelemente JK Komplex (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------|------------|----------|
| HCK       | Magnesium (H1060) | 14001893/0 | 2        |
| HCK       | Magnesium (H1060) | 16000265-0 | 2        |
| HCK       | Magnesium (H1060) | 16000272   | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000269/0 | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000272   | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16001704/0 | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16000272/0 | 2        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 16001704   | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 18000953   | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 18000949/0 | 1        |
| Hepart    | Magnesium (H1060) | 19001559/0 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 1134973501 | 5        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 43601      | 2        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 43501      | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 43602      | 4        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 43701      | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 69901      | 3        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 14001894/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 14001895/2 | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16000269   | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16000272/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16001705/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16001703/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16001704/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 16001705   | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 18000952/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Magnesium (H1060)               | 18000950/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Magnesium (H1060)               | 1134973501 | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Magnesium (H1060)               | 1134043601 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Magnesium (H1060)               | 43602      | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Magnesium (H1060)               | 18000951/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Magnesium (H1060)               | 19001558/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Magnesium (H1060)               | 19001561/0 | 2        |
| Hepart/Unisan              | Magnesium (H1060)               | 16000267/0 | 1        |
| unisan                     | Magnesium (H1060)               | 43702      | 1        |
| unisan                     | Magnesium (H1060)               | 14001895   | 2        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 973501     | 2        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 1134973501 | 2        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 43501      | 2        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 43601      | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | H106021    | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 43701      | 3        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 69701      | 3        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 69801      | 4        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 69601      | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 14001895   | 4        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 69801/2    | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 14001893   | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 16000265/0 | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 16000265/1 | 3        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 16000265   | 1        |
| Unisan                     | Magnesium (H1060)               | 16000272   | 1        |
| UNISAN                     | Magnesium (H1060)               | 69701      | 3        |
| Unisan Gmbh, 78465 Kons... | Magnesium (H1060)               | 43702      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Magnesium (H1060)               | 973501     | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Magnesium (H1060)               | 43601      | 1        |
| Euro OTC                   | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000526/0 | 1        |
| HCK                        | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000526-1 | 1        |
| HCK                        | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000527-0 | 1        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000527-1 | 1        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000529/0 | 1        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000870-0 | 1        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000869   | 1        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000869/0 | 2        |
| Hepart                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000457/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 1026011701 | 2        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 11701      | 8        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 72701      | 1        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000525   | 1        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000870/0 | 3        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000528/0 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|----------------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000869/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000869   | 1        |
| Hepart AG                  | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000456/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000484/0 | 1        |
| Hepart AG/Unisan           | Spurenelemente JK Komplex (H... | 18000484/1 | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 1026956901 | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 11701      | 3        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 1026011701 | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 1028956901 | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 72701      | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000526   | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 72901      | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 15000525/0 | 1        |
| Unisan                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 17000870   | 2        |
| UNISAN                     | Spurenelemente JK Komplex (H... | 72701      | 1        |
| Unisan GmbH, 78465 Kons... | Spurenelemente JK Komplex (H... | 1026011701 | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Spurenelemente JK Komplex (H... | 11701      | 3        |
| Hepart                     | Magnesium (H1060)               | 16000269   | 1        |

- 2492 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1255 Chargen von 65 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (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 *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 620             | 0              | 24 401          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1758            | 2              | 22 249          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 122             | 21             | 2492            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9331 %) | 100,0000 % (> 99,0323 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8784 %) | 99,8864 % (> 99,7159 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7038 %) | 85,3147 % (> 83,2168 %)  |

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

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80378     | 80378              | 0,00                      | 82,54                           |
| 80387     | 80387              | 0,00                      | 33,80                           |
| 80388     | 80388              | 0,00                      | 33,70                           |
| 80389     | 80389              | 0,00                      | 35,98                           |
| 80515     | 80515              | 0,00                      | 84,50                           |
| 80701     | 80701              | 0,00                      | 35,44                           |
| 80766     | 80766              | 0,00                      | 45,76                           |
| 80767     | 80767              | 0,00                      | 57,96                           |
| 80770     | 80770              | 0,00                      | 53,21                           |
| 80856     | 80856              | 0,00                      | 59,38                           |
| 81029     | 81029              | 0,00                      | 28,54                           |
| 81058     | 81058              | 0,00                      | 59,50                           |
| 81327     | 81327              | 0,00                      | 43,56                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methylsulfonylmethan MSM (H1062)                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80102-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Methylsulfonylmethan MSM (H1062) | 8     | 1     | 12    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 47,33                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 120      | beim Lieferant |
| Hepart    | Methylsulfonylme... | 17001247 | 80957     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Methylsulfonylme... | 18001387 | 81117     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Methylsulfonylme... | 20000221 | 81262     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Methylsulfonylme... | 21000404 | 81333     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Methylsulfonylme... | 21001430 | 81386     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 24 591 Spektren aus insgesamt 485 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 16000449/0 | 80782     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 21 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|-----------|---------------------------------|------------|----------|
| HCK       | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 1400921/1  | 1        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 16000449/4 | 2        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 20000221/0 | 1        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 16000449-3 | 1        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 18001387/0 | 1        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 18001387/1 | 3        |
| Hepart AG | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 15001371   | 1        |
| Unisan    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 25013      | 2        |
| Unisan    | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 26101      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                        | Charge     | Spektren |
|------------------|---------------------------------|------------|----------|
| Unisan           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 56201      | 2        |
| Unisan           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 15001371   | 1        |
| Unisan           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 979401     | 1        |
| Unisan           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 16000449/1 | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 1819025013 | 1        |
| Hepart           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 17001247   | 1        |
| Hepart           | Methylsulfonylmethan MSM (H1... | 18001387   | 1        |

- 2614 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1305 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 430             | 0              | 24 591          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 39              | 1              | 23 969          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 2              | 2614            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 97,5000 % (> 90,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7170 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80332     | 80332                  | 0,00                         | 64,40                              |
| 80467     | 80467                  | 0,00                         | 71,96                              |
| 80703     | 80703                  | 0,00                         | 68,03                              |
| 80957     | 80957                  | 0,00                         | 55,50                              |
| 81117     | 81117                  | 0,00                         | 55,39                              |
| 81262     | 81262                  | 0,00                         | 55,93                              |
| 81333     | 81333                  | 0,00                         | 47,33                              |
| 81386     | 81386                  | 0,00                         | 55,34                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Orthovimin Neutral Komplex (H1403)</b>                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80744-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe            | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403) | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Folsäure (H1016)                      | 12,20                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 13,37                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 14,87                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 16,96                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 21,01                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1426)            | 21,70                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 23,00                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 25,09                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 25,73                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 27,17                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)              | 27,50                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 27,66                  | —                              |
| Lycopen (H1058)                       | 28,68                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 29,16                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 29,24                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 29,49                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 30,69                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 31,19                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 31,27                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 31,95                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 32,75                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 34,50                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 34,58                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 35,53                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 36,78                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 36,90                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 37,09                  | —                              |
| Cranberry (H1408)                     | 37,49                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 37,56                  | —                              |
| Selen (H1067)                         | 38,46                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                   | 40,16                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 40,39                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 40,87                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 41,72                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                   | 42,01                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 42,38                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                     | 42,75                  | —                              |
| Vitamin D3 (H1105)                    | 45,00                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Glutathion (H1020)              | 45,04                  | —                              |
| Spurenelemente BAG (H1078)      | 45,66                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                  | 46,12                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118) | 46,90                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)     | 47,26                  | —                              |
| Acerola (H1413)                 | 47,37                  | —                              |
| Guar-Granulat (H1023)           | 48,20                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)             | 48,22                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)           | 48,52                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)            | 50,13                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

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     | 60       | 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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 180 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.
- 24 841 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup>



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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Orthovimin Neutral Komplex (...) | 17001625 | 80983     | 40       |
| Hepart    | Orthovimin Neutral Komplex (...) | 19001312 | 81182     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 24 841          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80744            | 80744                     | 0,00                             | 25,51                                  |
| 81020            | 81020                     | 0,00                             | 23,90                                  |
| 81073            | 81073                     | 0,00                             | 23,00                                  |
| 81149            | 81149                     | 0,00                             | 23,23                                  |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | PET Coenzym Q10 (H1505)                                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80561-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| PET Coenzym Q10 (H1505) | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin E NAT (H1107)              | 12,68                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 13,35                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 23,46                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)             | 23,83                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)               | 32,65                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 38,76                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 43,89                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)     | 44,32                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                | 45,08                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Coenzym Q10 ... | 15000401 | 80635     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 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.

- 24 901 Spektren aus insgesamt 493 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 <sup>†</sup> 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 *PET Coenzym Q10 (H1505)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *PET Coenzym Q10 (H1505)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Coenzym Q10 (H1505)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80561     | 80561              | 0,00                      | 21,07                           |
| 80635     | 80635              | 0,00                      | 18,75                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Gelenke (H1501)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80567-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| PET Gelenke (H1501)     | 1     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 14,66                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 14,75                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 27,83                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 34,86                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 37,35                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 38,72                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 40,89                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)                | 44,97                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 47,96                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 48,83                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 49,10                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Gelenke (H15... | 15000404 | 80630     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 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.
- 24901 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 *PET Gelenke (H1501)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *PET Gelenke (H1501)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Gelenke (H1501)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80567     | 80567              | 0,00                      | 14,75                           |
| 80630     | 80630              | 0,00                      | 16,90                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Haut und Haare (H1504)</b>                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80565-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| PET Haut und Haare (H1504) | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 49,84                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 59,13                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Haut und Haa... | 15000403 | 80633     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 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.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80565     | 80565              | 0,00                      | 50,59                           |
| 80633     | 80633              | 0,00                      | 49,84                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Immunsystem (H1502)</b>                                  |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80564-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| PET Immunsystem (H1502) | 1     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Basis (H1503)                  | 24,68                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                     | 28,88                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)             | 36,15                  | —                              |
| Chiaprotein (H1431)                | 37,01                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                   | 40,28                  | —                              |
| Magen Komplex (H1120)              | 40,28                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 45,05                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 45,94                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                | 54,35                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Immunsystem ... | 15000405 | 80634     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 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.

- 24 901 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 *PET Immunsystem (H1502)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *PET Immunsystem (H1502)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Immunsystem (H1502)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80564     | 80564              | 0,00                      | 26,24                           |
| 80634     | 80634              | 0,00                      | 24,68                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | PET Well-Aging (H1500)                                          |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80563-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| PET Well-Aging (H1500)  | 2     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Basis (H1503)                     | 14,57                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 27,91                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 28,24                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 29,24                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 32,66                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)               | 33,25                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 34,26                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 36,60                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 45,09                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 45,48                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 46,06                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 48,74                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 49,04                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 56,60                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | PET Well-Aging (...) | 15000406 | 80631     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 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.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 *PET Well-Aging (H1500)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *PET Well-Aging (H1500)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Well-Aging (H1500)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80563     | 80563              | 0,00                      | 16,00                           |
| 80631     | 80631              | 0,00                      | 14,57                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prolin (L-) NF (H1050)</b>                                   |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80905-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prolin (L-) NF (H1050)  | 3     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 27,38                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)              | 55,60                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Prolin (L-) NF (H1050) | 16000951 | 80905     | 40       |
| Hepart    | Prolin (L-) NF (H1050) | 16000951 | 80936     | 40       |

- 23 929 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|----------|
| Hepart    | Prolin (L-) NF (H1050) | 17000952 | 2        |

- 2633 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1319 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 24 901          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 46              | 34             | 23 929          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 2633            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8802 %) | 57,5000 % (> 53,7500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8638 %) | 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                      | 30,21                           |
| 81023     | 81023              | 0,00                      | 33,91                           |
| 81146     | 81146              | 0,00                      | 27,38                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Rote Bete (H1414)</b>                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81055-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Rote Bete (H1414)       | 4     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Karotte (H1416)                       | 15,66                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 16,28                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 17,26                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 18,65                  | —                              |
| Kohlextrakt (H1121)                   | 25,68                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 25,77                  | —                              |
| Sanddorn Bio (H1412)                  | 26,72                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 27,35                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 27,89                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 28,10                  | —                              |
| Cranberry (H1408)                     | 28,99                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 30,08                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 30,61                  | —                              |
| Waldfrucht (H1417)                    | 32,59                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 33,41                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 36,57                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 39,60                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)        | 39,76                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 39,95                  | —                              |
| Vitamin B6 (H1103)                    | 40,09                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 40,58                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 40,95                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 42,54                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 44,65                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 44,88                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 47,46                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 48,98                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 50,18                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 |
| Hepart    | Rote Bete (H1414) | 20000105 | 81225     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Rote Bete (H1414) | 20002405 | 81301     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rote Bete (H1414)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 24 861 Spektren aus insgesamt 489 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 <sup>†</sup> 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 24 009 Spektren aus insgesamt 518 Chargen von 96 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 24 861          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 24 009          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8821 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 24,06                           |
| 81137     | 81137              | 0,00                      | 25,99                           |
| 81225     | 81225              | 0,00                      | 27,35                           |
| 81301     | 81301              | 0,00                      | 15,66                           |



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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Silymarin (H1071)</b>                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80068-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Silymarin (H1071)       | 3     | 3     | 17    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 15,36                  | —                              |
| OPC Grape Seed (H1066)                | 19,96                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 21,09                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 22,19                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 22,62                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 23,31                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)           | 24,40                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 28,44                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 31,94                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 33,45                  | —                              |
| Acerola (H1413)                       | 39,65                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 39,76                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403)    | 41,45                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 41,81                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1430)       | 43,35                  | —                              |
| Cranberry (H1408)                     | 45,36                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                      | 47,40                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 47,42                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 47,63                  | —                              |
| Bioflavonoid Komplex (H1006)          | 47,65                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 47,67                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 47,74                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 47,84                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 48,66                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 49,68                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 50,16                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 16001084 | 80861     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 21001429 | 81360     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 871 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 067701     | 80375     | 40       |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 16001084/0 | 81159     | 40       |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 20002154   | 81322     | 40       |

- 23 889 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin* (H1071).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz          | Charge     | Spektren |
|----------------------------|-------------------|------------|----------|
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Silymarin (H1071) | 16001084/2 | 1        |
| HCK                        | Silymarin (H1071) | 67701/7    | 1        |
| HCK                        | Silymarin (H1071) | 15001046/0 | 1        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 16001084/1 | 1        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 16001084/2 | 2        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 60010841   | 1        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 16001084/3 | 1        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 20002154/0 | 2        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 20001783/0 | 1        |
| hepart ag                  | Silymarin (H1071) | 1244950401 | 1        |
| Hepart AG                  | Silymarin (H1071) | 1244029901 | 1        |
| Hepart AG                  | Silymarin (H1071) | 67701      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Silymarin (H1071) | 1241950401 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Silymarin (H1071) | 29901      | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Silymarin (H1071) | 1241046101 | 1        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 46101      | 1        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 29901      | 3        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 950401     | 1        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 67701      | 2        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 67701/7    | 1        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 15001046/1 | 1        |
| Unisan                     | Silymarin (H1071) | 15001046   | 2        |
| UNISAN                     | Silymarin (H1071) | 67701      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Silymarin (H1071) | 29901      | 1        |
| Hepart                     | Silymarin (H1071) | 15001046   | 1        |

- 2603 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1302 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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              | 150             | 0              | 24 871          |
| Typ B | 0              | 114             | 6              | 23 889          |
| Typ C | 0              | 18              | 14             | 2603            |

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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9338 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8796 %) | 95,0000 % (> 92,5000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7117 %) | 56,2500 % (> 46,8750 %)  |

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:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80671            | 80671                     | 0,00                             | 29,31                                  |
| 80861            | 80861                     | 0,00                             | 27,02                                  |
| 81360            | 81360                     | 0,00                             | 24,74                                  |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sonnenblumenkernprotein (H1430)</b>                          |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81011-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe         | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Sonnenblumenkernprotein (H1430) | 1     | 1     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 20,72                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 27,46                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 28,69                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 29,17                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 35,24                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 36,61                  | —                              |
| Isoflavone (H1025)                    | 36,78                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 38,97                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 40,31                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 42,41                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427)   | 46,59                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 48,93                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24981 Spektren aus insgesamt 492 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 <sup>†</sup> 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 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1430)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Sonnenblumenkernprotein (H14... | 19000339/0 | 81163     | 40       |

- 23969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 24 981          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9362 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 36,78                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80503-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                   | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110) | 8     | 4     | 24    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Vitamin B12 (H1102)                | 15,29                  | —                              |
| Folsäure (H1016)                   | 15,54                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 17,25                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 18,21                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1403) | 19,21                  | —                              |
| Selen (H1067)                      | 19,44                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1426)         | 23,67                  | —                              |
| Vitamin D3 (H1105)                 | 24,91                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)  | 27,82                  | —                              |
| Chrom (H1012)                      | 29,72                  | —                              |
| Biotin (H1007)                     | 30,37                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)             | 30,38                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1432)           | 34,60                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)     | 34,89                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 35,85                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                  | 36,33                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 36,96                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)             | 38,15                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                   | 39,18                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 40,06                  | —                              |
| Guar-Granulat (H1023)              | 41,69                  | —                              |
| Bor (H1005)                        | 44,92                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)              | 45,78                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)    | 47,83                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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    | Spurenelemente B... | 16000795 | 80799     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente B... | 16000796 | 80800     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 14001803 | 80503     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 16000196 | 80761     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 16000518 | 80789     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 18001012 | 81068     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 18000559 | 81069     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Zink (H1110)        | 21001425 | 81358     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 370 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 24651 Spektren aus insgesamt 485 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 <sup>†</sup> 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Spurenelemente BAG (H1078) | 16000797 | 80801     | 40       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 14001753 | 80489     | 60       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 16000519 | 80790     | 40       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 20002833 | 81353     | 40       |

- 23 829 Spektren aus insgesamt 514 Chargen von 94 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

fizierbar 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.

- 82 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz     | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------|------------|----------|
| HCK                        | Zink (H1110) | 14001753/1 | 1        |
| HCK                        | Zink (H1110) | 14001803/2 | 1        |
| HCK                        | Zink (H1110) | 16000196/0 | 1        |
| HCK                        | Zink (H1110) | 14001803-3 | 1        |
| HCK                        | Zink (H1110) | 16000196-1 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000518-1 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000518/1 | 2        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000519   | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000519/0 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18000559/0 | 2        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 1800559/0  | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18000559/1 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18001012/2 | 2        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 20002833/0 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18001012/1 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18001012/0 | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 18000559/2 | 1        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 1164991001 | 3        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 991001     | 3        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 41501      | 7        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 14001803/2 | 1        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 16000518/1 | 1        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 16000519/0 | 9        |
| Hepart AG                  | Zink (H1110) | 18000559/1 | 1        |
| Hepart ag /Unisan          | Zink (H1110) | 18001012   | 2        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Zink (H1110) | 1164991001 | 1        |
| Hepart/Unisan              | Zink (H1110) | 14001803/2 | 1        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 1164991001 | 2        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 991001     | 7        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 41501      | 5        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 14001753/0 | 1        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 14001803   | 3        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 14001753   | 1        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 14001803/1 | 1        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 16000196   | 3        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 16000196/0 | 2        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 16000518   | 1        |
| Unisan                     | Zink (H1110) | 1164949701 | 1        |
| Unisan GmbH, 78465 Kons... | Zink (H1110) | 991001     | 1        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000196   | 3        |
| Hepart                     | Zink (H1110) | 16000518   | 2        |

- 2553 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1292 Chargen von 66 weiteren Substanzen.



Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 370             | 0              | 24 651          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 82              | 0              | 2553            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,3784 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8791 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7055 %) | 100,0000 % (> 92,6829 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80503     | 80503              | 0,00                      | 15,36                           |
| 80761     | 80761              | 0,00                      | 18,21                           |
| 80789     | 80789              | 0,00                      | 16,41                           |
| 80799     | 80799              | 0,00                      | 19,21                           |
| 80800     | 80800              | 0,00                      | 19,82                           |
| 81068     | 81068              | 0,00                      | 16,65                           |
| 81069     | 81069              | 0,00                      | 21,58                           |
| 81358     | 81358              | 0,00                      | 19,80                           |



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 2.4-2021-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 08.11.2021  
Berichtsnummer 80071-2021-11-08  
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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Taurin (H1084)          | 5     | 3     | 13    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 57,13                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | 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 |
| Hepart    | Taurin (H1084) | 21001444 | 81355     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Taurin (H1084) | 20001267 | 81382     | 50       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 24 741 Spektren aus insgesamt 488 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 <sup>†</sup> 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 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Taurin (H1084) | 16000947 | 80810     | 40       |
| Hepart    | Taurin (H1084) | 19000847 | 81160     | 40       |
| Hepart    | Taurin (H1084) | 20001002 | 81288     | 40       |

- 23889 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 40 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz       | Charge     | Spektren |
|----------------------------|----------------|------------|----------|
| HCK                        | Taurin (H1084) | 14001767-6 | 1        |
| Hepart                     | Taurin (H1084) | 16000947   | 4        |
| Hepart                     | Taurin (H1084) | 160009470  | 1        |
| Hepart AG                  | Taurin (H1084) | 28001      | 2        |
| Hepart AG                  | Taurin (H1084) | 14001767/3 | 4        |
| Hepart AG                  | Taurin (H1084) | 16000947/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Taurin (H1084) | 2656905/0  | 2        |
| Hepart AG                  | Taurin (H1084) | 16000947/2 | 3        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Taurin (H1084) | 25710      | 3        |
| Hepart ag/Unisan           | Taurin (H1084) | 19000847   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz       | Charge     | Spektren |
|------------------|----------------|------------|----------|
| Hepart/Unisan    | Taurin (H1084) | 14001767/3 | 1        |
| unisan           | Taurin (H1084) | 14001767   | 2        |
| Unisan           | Taurin (H1084) | 1294960201 | 2        |
| Unisan           | Taurin (H1084) | 28001      | 8        |
| Unisan           | Taurin (H1084) | 14001767/0 | 1        |
| Unisan           | Taurin (H1084) | 16000946/1 | 1        |
| Unisan           | Taurin (H1084) | 16000946   | 1        |
| Unisan/Hepart AG | Taurin (H1084) | 28001      | 1        |
| Hepart           | Taurin (H1084) | 16000946   | 1        |

- 2595 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1305 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 24 741          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 889          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 38              | 2              | 2595            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8796 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7097 %) | 95,0000 % (> 87,5000 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80497     | 80497                  | 0,00                         | 57,13                              |
| 80809     | 80809                  | 0,00                         | 59,23                              |
| 80887     | 80887                  | 0,00                         | 58,77                              |
| 81063     | 81063                  | 0,00                         | 57,86                              |
| 81355     | 81355                  | 0,00                         | 58,33                              |
| 81382     | 81382                  | 0,00                         | 59,56                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Vitamin B6 (H1103)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80074-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vitamin B6 (H1103)      | 3     | 1     | 16    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aroma Orange (H1405)               | 18,10                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                    | 40,10                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 59,01                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | 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 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 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.
- 24 841 Spektren aus insgesamt 490 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 <sup>†</sup> 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 *Vitamin B6 (H1103)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamin B6 (H1103) | 19000782 | 81168     | 40       |
| Hepart    | Vitamin B6 (H1103) | 15000279 | 80781     | 60       |

- 23 909 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 33 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (H1103)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz           | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------------|------------|----------|
| Euro OTC                   | Vitamin B6 (H1103) | 15000279/1 | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Aesch... | Vitamin B6 (H1103) | 16001239/1 | 1        |
| HCK                        | Vitamin B6 (H1103) | 14001576   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 15000279-2 | 4        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 15000879   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 14001576/2 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 554938001  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 16001239/1 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 16001239/2 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 1601239/2  | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B6 (H1103) | 1554020101 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz           | Charge     | Spektren |
|----------------------------|--------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Vitamin B6 (H1103) | 1552025711 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin B6 (H1103) | 25711      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin B6 (H1103) | 25711      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin B6 (H1103) | 1552025711 | 1        |
| Hepart AG, Unisan GmbH     | Vitamin B6 (H1103) | 15000279/0 | 1        |
| Hepart ag/Unisan           | Vitamin B6 (H1103) | 19000782   | 1        |
| Purren Apotheke            | Vitamin B6 (H1103) | 1554938001 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 25711      | 3        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 20101      | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 14001576   | 3        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 14001576/2 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 15000279/2 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin B6 (H1103) | 15000279/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) | 16001239   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin B6 (H1103) |            | 1        |

- 2602 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1301 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 24 841          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 32              | 1              | 2602            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8798 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7114 %) | 96,9697 % (> 87,8788 %)  |

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                      | 55,39                           |
| 80798     | 80798              | 0,00                      | 41,74                           |
| 80886     | 80886              | 0,00                      | 60,92                           |
| 80919     | 80919              | 0,00                      | 57,62                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Vitamin C (H1104)                                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80009-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vitamin C (H1104)       | 14    | 21    | 35    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 23,81                  | —                              |
| Ginkgo (H1024)                        | 32,60                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 33,03                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 38,67                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 43,27                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 43,32                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 43,74                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 44,07                  | —                              |
| Hefe Bio (H1407)                      | 46,32                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 46,64                  | —                              |
| Brokkoli (H1415)                      | 50,36                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 044502   | 80363     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 074201   | 80394     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 074001   | 80395     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 073901   | 80396     | 40       | beim Lieferant |
| 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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 14001788 | 80500     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 14001794 | 80501     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 14001797 | 80502     | 60       | beim Lieferant |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000200 | 80751     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000198 | 80753     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000229 | 80756     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000230 | 80760     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 758 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.
- 24 263 Spektren aus insgesamt 479 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 <sup>†</sup> 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 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000197 | 80752     | 60       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000199 | 80754     | 60       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000201 | 80755     | 60       |
| 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) | 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       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19001003 | 81195     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19001004 | 81196     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19001005 | 81197     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19001006    | 81198     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19000134    | 81199     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20001591    | 81269     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20001556    | 81274     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20002432    | 81320     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 2100112-6-9 | 81361     | 50       |

- 23 039 Spektren aus insgesamt 497 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 84 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz          | Charge     | Spektren |
|-----------------|-------------------|------------|----------|
| Fagron          | Vitamin C (H1104) | 44502      | 1        |
| Falcento        | Vitamin C (H1104) | 44602      | 1        |
| HCK             | Vitamin C (H1104) | 14001794/0 | 1        |
| HCK             | Vitamin C (H1104) | 14001797/0 | 2        |
| HCK             | Vitamin C (H1104) | 16000197-0 | 2        |
| HCK             | Vitamin C (H1104) | 16000198-0 | 2        |
| HCK             | Vitamin C (H1104) | 16000203/0 | 2        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 16000199-0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 16000201-0 | 2        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 16000230-0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 16000231/0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 170009150  | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 16000203/0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 17000919/0 | 2        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 17000920/0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 19001004/0 | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 19001004   | 1        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 19001005/0 | 3        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 19001006/0 | 3        |
| Hepart          | Vitamin C (H1104) | 20001556/0 | 1        |
| Hepart / Unisan | Vitamin C (H1104) | 170009170  | 1        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 1084025020 | 3        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 1085025020 | 1        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 44501      | 3        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 44502      | 3        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 44601      | 2        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 73901      | 3        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 74201      | 2        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 16000197/0 | 1        |
| Hepart AG       | Vitamin C (H1104) | 16000198   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz          | Charge     | Spektren |
|----------------------------|-------------------|------------|----------|
| Hepart AG                  | Vitamin C (H1104) | 17000915/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamin C (H1104) | 16000231/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin C (H1104) | 17000917/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin C (H1104) | 17000920/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin C (H1104) | 19001004/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin C (H1104) | 1084025019 | 1        |
| unisan                     | Vitamin C (H1104) | 14001794   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 1085025020 | 3        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 1084025020 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 25020      | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 44501      | 3        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 44502      | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 73901      | 3        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 44602      | 2        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 74001      | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 14001788   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 14001780/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 14001797   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 16000198   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 16000200   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 16000203/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 16000203   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin C (H1104) | 16000231   | 1        |
| UNISAN                     | Vitamin C (H1104) | 74001      | 1        |
| Unisan GmbH, 78465 Kons... | Vitamin C (H1104) | 25020      | 1        |
| Unisan/Hepart AG           | Vitamin C (H1104) | 44501      | 1        |

- 2551 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1280 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin C (H1104)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 758             | 0              | 24 263          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 970             | 0              | 23 039          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 77              | 7              | 2551            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9331 %) | 100,0000 % (> 99,2084 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8785 %) | 100,0000 % (> 99,3814 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7054 %) | 91,6667 % (> 88,0952 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht einget, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80363     | 80363              | 0,00                      | 55,47                           |
| 80394     | 80394              | 0,00                      | 33,78                           |
| 80395     | 80395              | 0,00                      | 31,95                           |
| 80396     | 80396              | 0,00                      | 46,00                           |
| 80397     | 80397              | 0,00                      | 30,80                           |
| 80418     | 80418              | 0,00                      | 45,10                           |
| 80438     | 80438              | 0,00                      | 54,17                           |
| 80499     | 80499              | 0,00                      | 30,59                           |
| 80500     | 80500              | 0,00                      | 32,77                           |
| 80501     | 80501              | 0,00                      | 35,40                           |
| 80502     | 80502              | 0,00                      | 51,85                           |
| 80751     | 80751              | 0,00                      | 52,59                           |
| 80753     | 80753              | 0,00                      | 56,66                           |
| 80756     | 80756              | 0,00                      | 53,19                           |
| 80760     | 80760              | 0,00                      | 53,01                           |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Vitamin E NAT (H1107)</b>                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80010-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vitamin E NAT (H1107)   | 11    | 21    | 34    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Coenzym Q10 (H1013)                | 20,13                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)            | 32,46                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 38,83                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 39,69                  | —                              |
| Beta-Glucan (H1442)                | 43,82                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)               | 45,48                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 46,16                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                 | 49,08                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)     | 57,49                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 14001821     | 80513     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 14001822     | 80514     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 15001558     | 80688     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 15001559(F2) | 80690     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 15001561     | 80693     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 15001560(B1) | 80694     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 15001557     | 80697     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H... | 16001246     | 80826     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 51 665 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 595 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.
- 24 426 Spektren aus insgesamt 482 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 <sup>†</sup> 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.

- 1160 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| 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) | 15001557 (B1) | 80686     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001558 (F2) | 80687     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001561 (B1) | 80689     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001559      | 80691     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001561 (F2) | 80692     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001560 (F2) | 80695     | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557 (F2) | 80696     | 60       |
| 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       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 19001884      | 81209     | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 19001496      | 81210     | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 19001883      | 81211     | 40       |
| <hr/>     |                       |               |           |          |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 071501        | 80382     | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 071501        | 80383     | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 071501        | 80384     | 40       |

- 22 849 Spektren aus insgesamt 497 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* 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 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.

- 64 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz              | Charge     | Spektren |
|----------------------------|-----------------------|------------|----------|
| HCK                        | Vitamin E NAT (H1107) | 14001822/0 | 1        |
| HCK                        | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557-0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000588-0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 160005910  | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000591/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000588   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000591-0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000590/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 17000890   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 17000892/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 17000891/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 18001026/0 | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 18001024/0 | 2        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 19001496/0 | 2        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 19001496   | 1        |
| Hepart                     | Vitamin E NAT (H1107) | 19001883/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 1094025022 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 25022      | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 65101      | 3        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557   | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557/0 | 2        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 17000890/0 | 4        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246/0 | 1        |
| Hepart AG                  | Vitamin E NAT (H1107) | 17000891/0 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin E NAT (H1107) | 1094017701 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 Kreu... | Vitamin E NAT (H1107) | 65001      | 1        |
| Purren Apotheke            | Vitamin E NAT (H1107) | 945901     | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 1095961301 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 1094017701 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 1094025021 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 25022      | 2        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 65001      | 3        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 71501      | 4        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 15001558   | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 15001659/0 | 1        |
| Unisan                     | Vitamin E NAT (H1107) | 16000589/0 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz              | Charge     | Spektren |
|-------------------|-----------------------|------------|----------|
| Unisan            | Vitamin E NAT (H1107) | 16000591/0 | 1        |
| Unisan            | Vitamin E NAT (H1107) | 16000591   | 2        |
| Unisan            | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246   | 1        |
| UNISAN            | Vitamin E NAT (H1107) | 71701      | 1        |
| Unisan 02.04.2016 | Vitamin E NAT (H1107) | 15001558/0 | 1        |
| Unisan 2.10.2015  | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821/0 | 1        |
| Hepart            | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246   | 1        |
|                   | Vitamin E NAT (H1107) | 25022      | 1        |

- 2571 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1282 Chargen von 66 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 595             | 0              | 24 426          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1160            | 0              | 22 849          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 63              | 1              | 2571            |

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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,9916 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8784 %) | 100,0000 % (> 99,4828 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7066 %) | 98,4375 % (> 93,7500 %)  |

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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80421     | 80421                  | 0,00                         | 20,13                              |
| 80426     | 80426                  | 0,00                         | 21,30                              |
| 80512     | 80512                  | 0,00                         | 23,47                              |
| 80513     | 80513                  | 0,00                         | 22,33                              |
| 80514     | 80514                  | 0,00                         | 21,50                              |
| 80688     | 80688                  | 0,00                         | 29,92                              |
| 80690     | 80690                  | 0,00                         | 28,81                              |
| 80693     | 80693                  | 0,00                         | 30,40                              |
| 80694     | 80694                  | 0,00                         | 28,57                              |
| 80697     | 80697                  | 0,00                         | 30,76                              |
| 80826     | 80826                  | 0,00                         | 21,43                              |

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 2.4-2021-04

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Walnussblatt Extrakt (H1114)                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 08.11.2021                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80904-2021-11-08                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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

978-3-7692-7517-9 *Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Walnussblatt Extrakt (H1114) | 3     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Kupfer (H1032)                     | 17,27                  | —                              |
| Chaga (H1011)                      | 20,05                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 23,48                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 28,16                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 28,83                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)          | 31,82                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)     | 37,52                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 37,94                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)    | 38,21                  | —                              |
| Argentum (H1116)                   | 43,10                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                  | 48,84                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

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 51 665 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.
- 24 901 Spektren aus insgesamt 490 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.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Walnussblatt Extrakt (H1114) | 16001149 | 80907     | 40       |

- 23 969 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 95 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2635 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1320 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 24 901          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 969          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2635            |

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 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8821 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7599 %) | 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                      | 20,05                           |
| 80908     | 80908              | 0,00                      | 31,82                           |
| 81162     | 81162              | 0,00                      | 25,16                           |

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.

## *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 61 Chargen. Daran wurden 2890 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    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 14001017   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 15001589   | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 16000369   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 17000258   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 18001688   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 18001687   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014)      | 21000433   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Griffonia (H1035)                 | 16000441   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Griffonia (H1035)                 | 16000441/0 | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Prolin (H1051)                  | 066401     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Melatonin (H1061)                 | 069101     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Melatonin (H1061)                 | 069101     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 14001985   | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 14001991   | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 031801     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 14001985/2 | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 17000211   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat-(H1065)      | 19000780   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 042301     | 15       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 042301     | 15       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000722   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000720   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000721   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000722   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000720   | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 14000721   | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>                                           |    |      | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> | <b>Zertifikat</b> |
|------------------|-----------------------------------------------------------|----|------|------------------|-----------------|-------------------|
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000555         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000555(B1)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000555(F2)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000556         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000556(B1)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000556(F2)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000557         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000557(B1)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000557(F2)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000558         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000558(B1)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000558(F2)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000553         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000553(B1)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000553(F2)     | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 17000886         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 17000888         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 17000887         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 15000558         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 19001256         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 19001260         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 20000407         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 20001880         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 20002693         | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Spurenelemente<br>plex (H1082)                            | SE | Kom- | 21000339-338-261 | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | TopFlora multi forte<br>plex (H1119)                      |    | Kom- | 15001135         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamin K2-Ca-Mn-Si<br>Komplex (Osteo Komplex)<br>(H1109) |    |      | 15000836         | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamin K2-Ca-Mn-Si<br>Komplex (Osteo Komplex)<br>(H1109) |    |      | 15000836         | 60              | beim Lieferant    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>                                           | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> | <b>Zertifikat</b> |
|------------------|-----------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|
| Hepart           | Vitamin K2-Ca-Mn-Si<br>Komplex (Osteo Komplex)<br>(H1109) | 16000403      | 60              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 20000156      | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 19002541/0    | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 19002481      | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 20001365      | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 20001935      | 40              | beim Lieferant    |
| Hepart           | Vitamine BAG (H1090)                                      | 21000740      | 40              | 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 75 Chargen. Daran wurden 136 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 |
|-----------|------------------------------|------------|----------|
| HCK       | Curcumin und Piperin (H1014) | 14001017/6 | 2        |
| HCK       | Curcumin und Piperin (H1014) | 16001002-1 | 1        |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014) | 1017       | 1        |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014) | 17000259/0 | 1        |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014) | 17000258   | 2        |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014) | 17000258-0 | 1        |
| Hepart    | Curcumin und Piperin (H1014) | 180016870  | 1        |
| Hepart AG | Curcumin und Piperin (H1014) | 1534002201 | 1        |
| Hepart AG | Curcumin und Piperin (H1014) | 13901      | 5        |
| Hepart AG | Curcumin und Piperin (H1014) | 15001589   | 1        |
| Hepart AG | Curcumin und Piperin (H1014) | 18001687/1 | 1        |
| Unisan    | Curcumin und Piperin (H1014) | 72001      | 6        |
| Unisan    | Curcumin und Piperin (H1014) | 14001017   | 1        |
| Unisan    | Curcumin und Piperin (H1014) | 17000259   | 1        |

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

| Lieferant | Substanz         | Charge | Spektren |
|-----------|------------------|--------|----------|
| Hepart AG | L-Prolin (H1051) | 707801 | 2        |
| Hepart AG | L-Prolin (H1051) | 25707  | 2        |
| Unisan    | L-Prolin (H1051) | 66401  | 3        |

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------|----------|
| Fagron    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1821031801 | 1        |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 14001985/5 | 1        |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 14001985-7 | 5        |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 17000211/0 | 1        |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 19000780   | 1        |
| Hepart    | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 19000780/1 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-----------------------------|------------------------------|------------|----------|
| Hepart AG                   | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 31801/1    | 1        |
| Hepart AG                   | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 17000211/1 | 1        |
| Hepart AG                   | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 19000780/0 | 3        |
| Hepart AG, CH-8280<br>Kr... | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1820031801 | 1        |
| Purren Apotheke             | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1821964101 | 2        |
| Unisan                      | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1820001801 | 2        |
| Unisan                      | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1801       | 1        |
| Unisan                      | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 1801       | 1        |
| Unisan/Hepart AG            | Na-Chondroitinsulfat (H1065) | 31801      | 9        |

| Lieferant        | Substanz                          | Charge     | Spektren |
|------------------|-----------------------------------|------------|----------|
| Hepart           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 15000556-0 | 1        |
| Hepart           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 17000888/0 | 1        |
| Hepart           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 19001256   | 1        |
| Hepart           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 19001260/0 | 1        |
| Hepart           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 20001880   | 1        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 42301      | 4        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 937201     | 7        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 120435-14  | 1        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 14000720   | 3        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 41401      | 1        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 15000556   | 1        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 31301      | 2        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 17000886/0 | 1        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 17000887/0 | 4        |
| Hepart AG        | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 19001256/0 | 2        |
| Hepart AG/Unisan | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 20001880/0 | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 1024012401 | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 1024929202 | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 31301      | 7        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 14000721/0 | 2        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 14000721   | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 14000722   | 2        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 15000553   | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 15000556/0 | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 15000555   | 1        |
| Unisan           | Spurenelemente SE Komplex (H10... | 1024042301 | 1        |

| Lieferant | Substanz                          | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------------------|------------|----------|
| Unisan    | Vitamin K2-Ca-Mn Komplex (H110... | 69001      | 2        |
| Hepart    | Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (O... | 16000541-4 | 1        |
| Hepart AG | Vitamin K2-Ca-Mn-Si Komplex (O... | 15000836/6 | 1        |

## Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

*„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

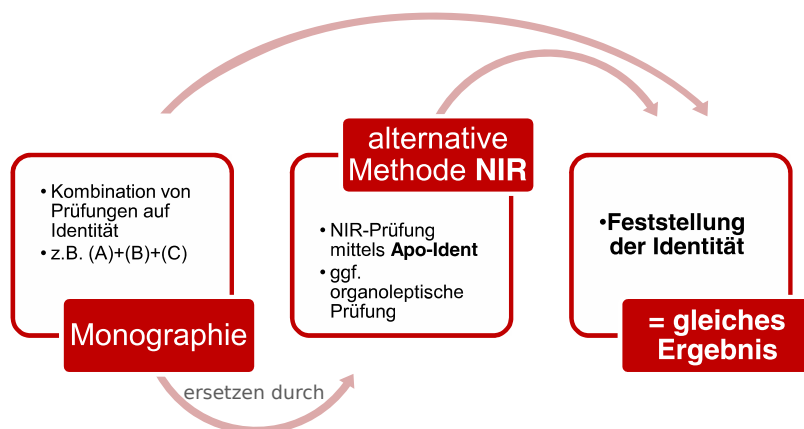


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

## ***Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch***

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

## Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2020*. 10. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-7517-9)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; RÖTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010





## Index

- a-Liponsäure (H1000), [19](#)  
Acacia Gum (H1001), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Acerola (H1413), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Aetheroleum Komplex (H1115), *siehe*  
    Antibiose forte Komplex (H1115) /  
    Antibiose mite Komplex (H1113) /  
    Pathogene Komplex (H1803), [31](#)  
Amino V Komplex (H1400), *siehe*  
    Erbsprotein Komplex (H1428) /  
    Amino V Komplex (H1400), [97](#)  
Aminomix NAC (H1002), [25](#)  
Antibiose forte Komplex (H1115), *siehe*  
    Antibiose forte Komplex (H1115) /  
    Antibiose mite Komplex (H1113) /  
    Pathogene Komplex (H1803), [31](#)  
Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose  
    mite Komplex (H1113) / Pathogene  
    Komplex (H1803), [31](#)  
Antibiose mite Komplex (H1113), *siehe*  
    Antibiose forte Komplex (H1115) /  
    Antibiose mite Komplex (H1113) /  
    Pathogene Komplex (H1803), [31](#)  
Antioxidantien NAT Komplex (H1004), *siehe*  
    HCK-Gruppe II, [155](#)  
Argentum (H1116), [37](#)  
Arginin (H1036), *siehe* L-Arginin (H1036),  
    [223](#)  
Aroma Orange (H1405), *siehe* HCK-Gruppe  
    II, [155](#)  
Artemisia annua Extrakt (H1118), [41](#)  
Artischocke Extrakt (H1440), [47](#)  
  
Baobab (H1410), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Beta-Glucan (H1442), [53](#)  
Betain Hydrochlorid (H1119), [59](#)  
Bioflavonoid Komplex (H1006), *siehe*  
    HCK-Gruppe II, [155](#)  
Bioflavonoide (H1006), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [155](#)  
Biotin (H1007), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Bor (H1005), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Brokkoli (H1415), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
  
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008),  
    *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Camu Camu (H1411), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [155](#)  
Carnitin (H1038), *siehe* L-Carnitin (H1038),  
    [229](#)  
Carnosin (H1041), *siehe* L-Carnosin (H1041),  
    [235](#)  
Catechin-Extrakt (H1010), [63](#)  
Chaga (H1011), [69](#)  
Chiaprotein (H1431), [75](#)  
  
Chrom (H1012), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Coenzym Q10 (H1013), [79](#)  
Cranberry (H1408), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [155](#)  
  
Detox Komplex (H1111), *siehe* Detox  
    Komplex (H1111) / Wacholder  
    (H1112), [85](#)  
Detox Komplex (H1111) / Wacholder  
    (H1112), [85](#)  
  
Eibisch Extrakt (H1439), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [141](#)  
Eisen (H1015), *siehe* Eisen (H1015) / Kupfer  
    (H1032), [91](#)  
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [91](#)  
Enzian Extrakt (H1438), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [141](#)  
Erbsprotein Komplex (H1428), *siehe*  
    Erbsprotein Komplex (H1428) /  
    Amino V Komplex (H1400), [97](#)  
Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V  
    Komplex (H1400), [97](#)  
  
Flohsamenschalen (H1432), [103](#)  
Folsäure (H1016), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
  
Garcinia Cambogia (H1017), [107](#)  
Ginkgo (H1024), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Ginseng (H1018), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Glucosaminsulfat (H1019), [113](#)  
Glutamin (H1043), *siehe* L-Glutamin  
    (H1043), [251](#)  
Glutathion (H1020), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [155](#)  
Glycin (H1021), [119](#)  
Grüner Kaffee Extrakt (H1433), [131](#)  
Granatapfel (H1409), [125](#)  
Guar-Granulat (H1023), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [141](#)  
  
Hanfprotein (H1406), [137](#)  
HCK-Gruppe I, [141](#)  
HCK-Gruppe II, [155](#)  
Hefe Bio (H1407), [175](#)  
Histaminblock Komplex (H1117), [179](#)  
  
Ingwer Extrakt (H1437), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [141](#)  
Inositol Hexanicotinat (H1022), [183](#)  
Isoflavone (H1025), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [155](#)  
Isoleucin (H1045), *siehe* L-Isoleucin (H1045),  
    [257](#)  
  
Kürbiskernprotein (H1429), [219](#)  
Kakao (H1424), [189](#)

- Kalium (H1030), [193](#)  
Karotte (H1416), [199](#)  
Koffein Guarana Extrakt (H1425), [205](#)  
Kohlextrakt (H1121), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Kokos (H1418), [209](#)  
Konjak Glucomannan (H1426), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Kreatin (H1031), [213](#)  
Kupfer (H1032), *siehe* Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [91](#)
- L-Arginin (H1036), [223](#)  
L-Carnitin (H1038), [229](#)  
L-Carnosin (H1041), [235](#)  
L-Glutamin (H1043), [251](#)  
L-Isoleucin (H1045), [257](#)  
L-Leucin (H1046), [263](#)  
L-Lysin (H1047), [269](#)  
L-Ornithin (H1048), [275](#)  
L-Phenylalanin (H1049), [281](#)  
L-Prolin NF (H1050), *siehe* Prolin (L-) NF (H1050), [357](#)  
L-Threonin (H1052), [287](#)  
L-Tryptophan (H1053), [293](#)  
L-Tyrosin (H1054), [299](#)  
L-Valin (H1056), [309](#)  
Leaky Gut Komplex (H1802), [241](#)  
Leber Niere Komplex (H1801), [247](#)  
Leucin (H1046), *siehe* L-Leucin (H1046), [263](#)  
Liponsäure (α-) (H1000), *siehe* α-Liponsäure (H1000), [19](#)  
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1427), [305](#)  
Lycoplen (H1058), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Lysin (H1047), *siehe* L-Lysin (H1047), [269](#)
- Magen Komplex (H1120), [313](#)  
Magnesium (H1060), *siehe* Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [317](#)  
Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [317](#)  
Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [325](#)  
MSM (H1062), *siehe* Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [325](#)
- OPC Grape Seed (H1066), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Ornithin (H1048), *siehe* L-Ornithin (H1048), [275](#)  
Orthocolon Komplex (H1800), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Orthovimin Neutral Komplex (H1403), [331](#)
- Pathogene Komplex (H1803), *siehe* Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803), [31](#)
- PET Basis (H1503), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
PET Coenzym Q10 (H1505), [337](#)  
PET Gelenke (H1501), [341](#)  
PET Haut und Haare (H1504), [345](#)  
PET Immunsystem (H1502), [349](#)  
PET Well-Aging (H1500), [353](#)  
Phenylalanin (H1049), *siehe* L-Phenylalanin (H1049), [281](#)  
Prolin (L-) NF (H1050), [357](#)
- Rhodiola (H1064), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Rote Bete (H1414), [361](#)
- Safran Blüten (H1435), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Safran Griffel (H1434), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Sanddorn Bio (H1412), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Selen (H1067), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Selenhefe (H1068), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Silicium (H1070), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Silymarin (H1071), [367](#)  
Sonnenblumenkernprotein (H1430), [373](#)  
Spurenelemente BAG (H1078), *siehe* Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [377](#)  
Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [377](#)  
Spurenelemente JK Komplex (H1080), *siehe* Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [317](#)
- Taurin (H1084), [383](#)  
Threonin (H1052), *siehe* L-Threonin (H1052), [287](#)  
Tryptophan (H1053), *siehe* L-Tryptophan (H1053), [293](#)  
Tyrosin (H1054), *siehe* L-Tyrosin (H1054), [299](#)
- Valin (H1056), *siehe* L-Valin (H1056), [309](#)  
Vitamin B1 (H1101), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)  
Vitamin B12 (H1102), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Vitamin B6 (H1103), [389](#)  
Vitamin C (H1104), [395](#)  
Vitamin D3 (H1105), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Vitamin E NAT (H1107), [401](#)  
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108), *siehe* HCK-Gruppe I, [141](#)  
Vitamine Komplex (H1100), *siehe* HCK-Gruppe II, [155](#)

Wacholder (H1112), *siehe* Detox Komplex  
(H1111) / Wacholder (H1112), [85](#)  
Waldfrucht (H1417), *siehe* HCK-Gruppe II,  
[155](#)

Walnussblatt Extrakt (H1114), [407](#)

Zink (H1110), *siehe* Spurenelemente BAG  
(H1078) / Zink (H1110), [377](#)