

Validierungsdokumentation

HCK

HiperScan GmbH

26. September 2024

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Kontext dieses Dokuments	5
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	6
Validierungskonzept	7
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	7
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	10
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	10
Fazit	11
Begriffserklärung	12
Zusammenfassung	17
Validierproben	17
Ergebnis der Validierung	17
Validierungsberichte	19
Acerola (H1516)	19
a-Liponsäure (H1000)	23
Aminomix NAC (H1002)	29
Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)	35
Argentum (H1116)	41
Artemisia annua Extrakt (H1118)	45
Artischocke Extrakt (H1440)	51
Ashwagandha (H1132)	57
Betain Hydrochlorid (H1119)	63
Brokkoli (H1512)	69
Catechin-Extrakt (H1010)	73
Chaga (H1011)	79
Chiasamenprotein (H1506)	85
Chondroitinsulfat (H1065)	89
Coenzym Q10 (H1013)	95
Curcumin und Piperin (H1014)	101
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)	107
Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)	113
Flohsamenschalen (H1527)	119
Glucosaminsulfat (H1019)	123
Glycin (H1021)	129
Granatapfel (H1409)	135
Griffonia (H1035)	141
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	147
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	153
Hanfprotein (H1406)	159
HCK-Gruppe I	163
HCK-Gruppe II	177
Hefe (H1525)	199
Histaminblock Komplex (H1117)	203
Kakao (H1521)	207
Kalium (H1030)	211
Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)	217
Koffein Guarana Extrakt (H1425)	223
Kokos (H1522)	227
Kollagenpeptide-MTC (H1125)	231
Konjak Glucomannan (H1530)	235
Kreatin (H1031)	241
Kürbiskernprotein (H1509)	247

L-Arginin (H1036)	251
L-Carnitin (H1038)	257
L-Carnosin (H1041)	263
Leaky Gut Komplex (H1802)	269
Leber Niere Komplex (H1801)	275
L-Glutamin (H1043)	279
L-Isoleucin (H1045)	285
L-Leucin (H1046)	291
L-Lysin (H1047)	297
L-Ornithin (H1048)	303
L-Phenylalanin (H1049)	309
L-Threonin (H1052)	315
L-Tryptophan (H1053)	321
L-Tyrosin (H1054)	327
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)	333
L-Valin (H1056)	337
Magen Komplex (H1120)	343
Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)	347
Methylsulfonylmethan MSM (H1062)	355
Moringa (H1131)	361
Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)	365
Niacin (Nicotinamid) (H1133)	371
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	375
PET Coenzym Q10 (H1505)	381
PET Gelenke (H1501)	385
PET Haut und Haare (H1504)	389
PET Immunsystem (H1502)	393
PET Well-Aging (H1500)	397
Prolin (L-) NF (H1050)	401
Quercetin Dihydrat (H1130)	405
Resveratrol (H1063)	409
s-Adenosyl-L-methionin (H1441)	413
Silymarin (H1071)	417
Sonnenblumenkernprotein (H1511)	423
Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)	427
Spurenelemente BAG Komplex (H1079)	433
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	437
Taurin (H1084)	443
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)	449
Vitamin C (H1104)	453
Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	459
Vitamine BAG Komplex (H1091)	465
Walnussblatt Extrakt (H1114)	471
Anhang	475
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	475
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	477
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	479
Anforderungen an die Validierung	481
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	482
Literatur	483
Index	485

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.)* und *BtM-Arzneistoffe Fest*. 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 Prüzfert.)** und **BtM-Arzneistoffe Fest**. 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 Prüzfert.)* 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.

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 HCK-Mikronährstoffe des schweizer Unternehmens *Hepart AG* 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 *Angelikawurzelöl* der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüchtig (mit Prüfz.)* weder von *Angelikawurzelöl* der Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)* 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.

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

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

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

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

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

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

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

[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].

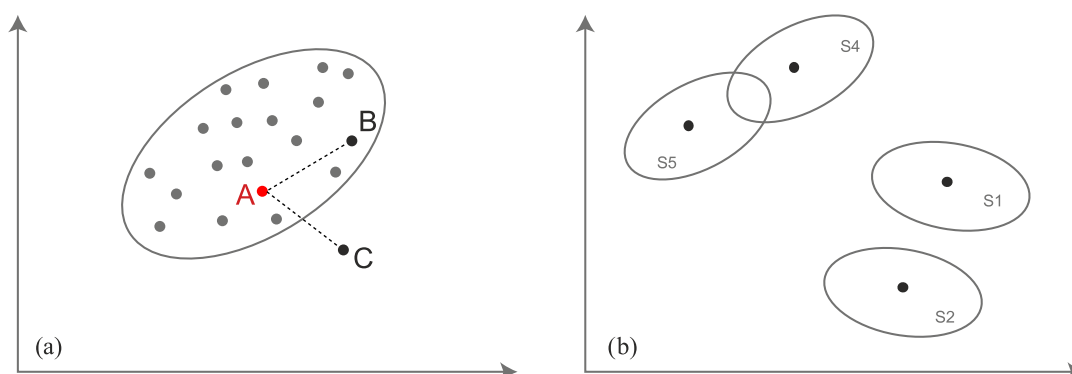


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 53 845 Spektren von 2265 verschiedenen Chargen von insgesamt 136 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	131	573	28 236

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 28 236 Spektren von 573 Chargen von 131 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	80	495	22 639

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 22 639 Spektren von 495 Chargen von 80 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Typ C Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Ausführung der Messung erfolgte durch *Apo-Ident*-Kunden. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten im Abschnitt *Typ C* bzw. in [Anhang C](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
HCK	63	1468	2970

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 2970 Spektren von 1468 Chargen von 63 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	28 236	0	2 287 116
Typ B	0	21 973	226	1 833 998
Typ C	0	2702	259	240 579

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 15 %)	100,000 00 % (> 99,931 28 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,998 39 %)	98,419 05 % (> 98,349 80 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,986 12 %)	87,190 07 % (> 86,696 65 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Acerola (H1516)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006322-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Acerola (H1516)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Acerola (H1516)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)* 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 *Acerola (H1516)* 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 Extrakt (H1024)	15,81	—
Aroma Orange (H1405)	16,53	—
Rhodiola (H1064)	18,80	—
PET Basis (H1503)	19,03	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	20,35	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	23,19	—
Vitamin C (H1104)	24,34	—
PET Well-Aging (H1500)	30,63	—
Vitamin B1 (H1101)	31,20	—
L-Arginin (H1036)	39,11	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	39,98	—
Sanddorn (H1523)	41,83	—
Catechin-Extrakt (H1010)	43,33	—
PET Gelenke (H1501)	43,69	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	45,58	—
Pathogene Komplex (H1803)	48,25	—
L-Carnitin (H1038)	48,31	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	48,93	—
Kupfer (H1032)	50,34	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)* 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 *Acerola (H1516)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Acerola (H1516)	23002135	81526	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Acerola (H1516)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Acerola (H1516)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Acerola (H1516)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Acerola (H1516)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81526	81526	0,00	16,65

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	a-Liponsäure (H1000)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80022-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

a-Liponsäure (H1000); Liponsäure (a-) (H1000)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	10	6	23

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
Vitamin E NAT (H1107)	26,60	—
Coenzym Q10 (H1013)	36,89	—
Aminomix NAC (H1002)	39,20	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	52,47	—

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 (H1000)	054301	80321	58	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001420	80482	60	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14001726	80491	60	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526 (B1.2)	80681	60	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	14000497	80682	60	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	20001859	81281	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	20002669	81309	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	22000274	81424	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	22001329	81445	40	beim Lieferant
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	22001766	81464	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 498 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 27 738 Spektren aus insgesamt 561 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

- 22 319 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 52 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.
- 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
HCK	a-Liponsäure (H1000)	14000497/0	1
HCK	a-Liponsäure (H1000)	14000497-2	1
Hepart / Unisan	a-Liponsäure (H1000)	150015262	1
Hepart ag/Unisan	a-Liponsäure (H1000)	20001859	1
Hepart AG/Unisan	a-Liponsäure (H1000)	20001859/1	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	1313025701	2
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	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526/3	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	15001526-2	2
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250	2
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250/0	5
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250/1	2
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250/2	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	18000250/3	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	20001859/0	1
Hepart	a-Liponsäure (H1000)	66601	2
Th. Geyer	a-Liponsäure (H1000)	15001526/0	1
Unisan GmbH, 78465 K...	a-Liponsäure (H1000)	25701	2
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	25701	1
Unisan/Hepart AG	a-Liponsäure (H1000)	54301	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	1312993101	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	14000497	1
UNISAN	a-Liponsäure (H1000)	14001726	2
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	25701	6
unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	66601	1
Unisan	a-Liponsäure (H1000)	993101	2
unisan	a-Liponsäure (H1000)	H100031	1

- 2918 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1434 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	498	0	27 738
Typ B	0	320	0	22 319
Typ C	0	52	0	2918

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,7952 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8657 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	100,0000 % (> 88,4615 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	60,22
80482	80482	0,00	80,96
80491	80491	0,00	60,25
80681	80681	0,00	61,51
80682	80682	0,00	60,97
81281	81281	0,00	54,39
81309	81309	0,00	53,41
81424	81424	0,00	35,57
81445	81445	0,00	51,76
81464	81464	0,00	67,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Aminomix NAC (H1002)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80003-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aminomix NAC (H1002)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	33

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
Kürbiskernprotein (H1509)	20,82	—
Isoflavone (H1025)	23,34	—
Coenzym Q10 (H1013)	24,98	—
Amino V Komplex (H1400)	26,64	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	30,04	—
L-Glutamin (H1043)	31,22	—
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)	31,62	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	32,52	—
PET Haut und Haare (H1504)	33,88	—
Glutathion (H1020)	34,25	—
Vitamin E NAT (H1107)	36,25	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	37,47	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	38,73	—
Hanfprotein (H1406)	39,05	—
α -Liponsäure (H1000)	39,72	—
Vitamin B1 (H1101)	40,71	—
Kollagenpeptide-MTC (H1125)	41,11	—
L-Carnitin (H1038)	43,37	—
PET Basis (H1503)	45,54	—
Aroma Orange (H1405)	49,23	—
PET Gelenke (H1501)	49,85	—
Garcinia Cambogia (H1017)	49,97	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	51,08	—

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 (H1002)	041401	80312	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	041402	80314	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	14000258	80407	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	14000258	80444	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	14000259	80447	40	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000295 (B1)	80538	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000297 (F2)	80544	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000320	80545	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000321	80546	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	15000319 (F2)	80549	60	beim Lieferant
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	210008-03-02	81348	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 27 676 Spektren aus insgesamt 561 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

- 21 759 Spektren aus insgesamt 477 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 72 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aminomix NAC (H1002)*.
- 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
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 / Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19000543/0	1
Hepart / Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19002356/0	1
Hepart AG, CH-8280 K...	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
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	1054019101	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	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	17000766/0	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	19000543/0	1
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41401	2
Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	16001452	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	16001452-0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	16001453/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	16001453-1	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000766	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	17000766/0	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	18001998	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	18001998/0	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	19000543/0	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	19000543/3	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	19002356/0	2
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	20000735/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	21000802/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	21000803	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	21000803/0	1
Hepart	Aminomix NAC (H1002)	21002331	1
Unisan 02.04.2016	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	1
Unisan 2.10.2015	Aminomix NAC (H1002)	15000295/0	2
Unisan/Hepart AG	Aminomix NAC (H1002)	41402	1
unisan	Aminomix NAC (H1002)		1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	140000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000258	3
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	14000259	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000295/0	1
unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000297	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000298/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000320	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	15000320/0	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	16001017/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	16001453/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	165001017/0	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	17000766	2
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	19101	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41401	1
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	41402	4
Unisan	Aminomix NAC (H1002)	971701	1

- 2898 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1424 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	27 676
Typ B	0	880	0	21 759
Typ C	0	69	3	2898

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8654 %)	100,0000 % (> 99,3182 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8260 %)	95,8333 % (> 91,6667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80312	80312	0,00	35,94
80314	80314	0,00	32,90
80407	80407	0,00	32,71
80444	80444	0,00	26,64
80447	80447	0,00	27,61
80538	80538	0,00	33,34
80544	80544	0,00	31,62
80545	80545	0,00	32,29
80546	80546	0,00	33,55
80549	80549	0,00	32,17
81348	81348	0,00	23,34

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80675-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	16,85	—
Kupfer (H1032)	20,33	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	20,36	—
Chaga (H1011)	25,71	—
Histaminblock Komplex (H1117)	25,84	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	30,01	—
Aroma Orange (H1405)	31,99	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	32,06	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	34,45	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	34,62	—
PET Basis (H1503)	34,78	—
Eisen (H1015)	36,77	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	37,78	—
PET Gelenke (H1501)	40,82	—
Kalium (H1030)	42,83	—
Rhodiola (H1064)	47,56	—
Vitamin C (H1104)	47,77	—
Magnesium (H1060)	49,43	—
Amino V Komplex (H1400)	80,62	—

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 Komplex (...)	15001169	80675	60	beim Lieferant
Hepart	Antibiose forte Komplex (...)	17001137	80912	40	beim Lieferant
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001074	80900	40	beim Lieferant
Hepart	Antibiose mite Komplex (H1113)	16001073	80903	40	beim Lieferant
Hepart	Pathogene Komplex (H1803)	18000637	81038	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 016 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 128 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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 (...)	17001151	81019	40
Hepart	Antibiose forte Komplex (...)	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

- 22 399 Spektren aus insgesamt 489 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	28 016
Typ B	0	199	41	22 399
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9300 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8660 %)	82,9167 % (> 81,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	111,15
80900	80900	0,00	20,36
80903	80903	0,00	29,76
80912	80912	0,00	80,62
81038	81038	0,00	22,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Argentum (H1116)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80674-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Argentum (H1116)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	11,44	—
Kupfer (H1032)	20,17	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	52,02	—

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 53 845 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.
- 28 136 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Argentum (H1116)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	28 136
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9305 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80674	80674	0,00	11,44
80890	80890	0,00	15,97

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Artemisia annua Extrakt (H1118)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80665-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden 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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	12,87	—
Silicium (H1070)	18,21	—
Ginseng (H1018)	18,83	—
Wacholder (H1112)	19,22	—
Eibisch Extrakt (H1439)	21,05	—
Artischocke Extrakt (H1440)	21,50	—
Safran Blüten (H1435)	21,88	—
Kupfer (H1032)	22,93	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	23,20	—
Safran Griffel (H1434)	23,86	—
Coenzym Q10 (H1013)	33,43	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	34,57	—
Ashwagandha (H1132)	36,33	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	37,52	—
Pathogene Komplex (H1803)	37,89	—
Vitamin B12 (H1102)	37,94	—
Vitamin B1 (H1101)	37,99	—
Magnesium (H1060)	38,49	—
Detox Komplex (H1111)	38,75	—
Vitamin E NAT (H1107)	38,75	—
Lycoplen (H1058)	38,76	—
Enzian Extrakt (H1438)	38,99	—
Eisen (H1015)	40,04	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	40,48	—
Ingwer Extrakt (H1437)	40,77	—
Zink (H1110)	41,68	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	42,19	—
Aroma Orange (H1405)	42,56	—
Biotin (H1007)	43,06	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	45,39	—
Rhodiola (H1064)	46,36	—
Glutathion (H1020)	47,28	—
Aminomix NAC (H1002)	47,86	—
Argentum (H1116)	50,83	—

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 Extrakt (...)	15001134	80665	60	beim Lieferant
Hepart	Artemisia annua Extrakt (...)	19002655	81291	40	beim Lieferant
Hepart	Artemisia annua Extrakt (...)	21000173	81332	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 096 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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 (...)	20000169	81292	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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
Typ A	0	140	0	28 096
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

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
Typ A	100,0000 % (> 99,9302 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80665	80665	0,00	21,88
81291	81291	0,00	19,22
81332	81332	0,00	21,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Artischocke Extrakt (H1440)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81088-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Artischocke Extrakt (H1440)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	5	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
Eibisch Extrakt (H1439)	12,68	—
Wacholder (H1112)	15,71	—
Enzian Extrakt (H1438)	16,20	—
Selenhefe (H1068)	17,19	—
Detox Komplex (H1111)	18,52	—
Safran Griffel (H1434)	19,13	—
Silicium (H1070)	21,41	—
Bor (H1005)	21,95	—
Rhodiola (H1064)	22,22	—
Garcinia Cambogia (H1017)	22,70	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	24,14	—
Ginseng (H1018)	24,15	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	25,96	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	26,14	—
Lycoplen (H1058)	26,86	—
Flohsamenschalen (H1527)	29,30	—
Ingwer Extrakt (H1437)	30,02	—
Baobab (H1410)	30,55	—
Biotin (H1007)	31,23	—
Magnesium (H1060)	31,64	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	31,95	—
Coenzym Q10 (H1013)	33,52	—
Glutathion (H1020)	34,06	—
Vitamin B1 (H1101)	34,32	—
Orthocolon Komplex (H1800)	34,89	—
Ashwagandha (H1132)	35,16	—
Zink (H1110)	35,18	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	35,65	—
L-Arginin (H1036)	36,02	—
Aroma Orange (H1405)	36,43	—
Kupfer (H1032)	37,22	—
Vitamin B12 (H1102)	38,22	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	40,17	—
Selen (H1067)	40,25	—
Karotte (H1513)	41,27	—
Safran Blüten (H1435)	42,32	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	44,70	—
Chrom (H1012)	45,47	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eisen (H1015)	45,77	–
Vitamin D3 (H1105)	50,56	–

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 Extrakt (H1440)	18001094	81088	40	beim Lieferant
Hepart	Artischocke Extrakt (H1440)	20001312	81278	40	beim Lieferant
Hepart	Artischocke Extrakt (H1440)	21001670	81372	50	beim Lieferant
Hepart	Artischocke Extrakt (H1440)	22002406	81466	40	beim Lieferant
Hepart	Artischocke Extrakt (H1440)	24001301	81550	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 28 026 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Artischocke Extrakt (H1440)*.
- 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	Artischocke Extrakt (H1440)	20000368	81234	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Artischocke Extrakt (H1440)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	28 026
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9300 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
81088	81088	0,00	17,54
81278	81278	0,00	24,69
81372	81372	0,00	22,69
81466	81466	0,00	15,71
81550	81550	0,00	15,71

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ashwagandha (H1132)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006006-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ashwagandha (H1132)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha (H1132)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Ashwagandha (H1132)	3	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha* (H1132) 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 *Ashwagandha* (H1132) 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)	13,07	—
Ginseng (H1018)	13,45	—
Eibisch Extrakt (H1439)	14,25	—
Safran Griffel (H1434)	17,35	—
Bor (H1005)	19,53	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20,19	—
Enzian Extrakt (H1438)	20,75	—
Wacholder (H1112)	21,47	—
Baobab (H1410)	23,49	—
Silicium (H1070)	24,65	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	25,21	—
Selenhefe (H1068)	25,28	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	25,31	—
Artischocke Extrakt (H1440)	25,34	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	26,56	—
Ingwer Extrakt (H1437)	26,86	—
Biotin (H1007)	26,94	—
Zink (H1110)	29,73	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	32,27	—
Garcinia Cambogia (H1017)	32,43	—
Vitamin E NAT (H1107)	32,76	—
Selen (H1067)	33,07	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	33,42	—
Coenzym Q10 (H1013)	34,02	—
Chrom (H1012)	34,31	—
Vitamin B12 (H1102)	34,36	—
Lycoplen (H1058)	35,80	—
Safran Blüten (H1435)	35,98	—
Aroma Orange (H1405)	38,17	—
Rhodiola (H1064)	38,55	—
Glutathion (H1020)	38,66	—
Vitamin B1 (H1101)	39,52	—
Magnesium (H1060)	39,53	—
Acacia Gum (H1526)	40,54	—
Flohsamenschalen (H1527)	42,62	—
Chondroitinsulfat (H1065)	45,56	—
Konjak Glucomannan (H1530)	48,39	—
Aminomix NAC (H1002)	49,17	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Arginin (H1036)	49,34	–
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	50,90	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha (H1132)* 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 *Ashwagandha (H1132)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Ashwagandha (H1132)	22000710	81441	40	beim Lieferant
Hepart	Ashwagandha (H1132)	23001779	81513	40	beim Lieferant
Hepart	Ashwagandha (H1132)	24001335	81551	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha (H1132)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Ashwagandha (H1132)*.
- 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.

- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Ashwagandha (H1132)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha (H1132)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ashwagandha (H1132)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Ashwagandha (H1132)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81441	81441	0,00	17,35
81513	81513	0,00	13,45
81551	81551	0,00	13,07

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Betain Hydrochlorid (H1119)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80926-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betain Hydrochlorid (H1119)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	4	2	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
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	21,76	—
L-Arginin (H1036)	23,19	—
Silymarin (H1071)	24,77	—
Vitamin B1 (H1101)	26,00	—
Coenzym Q10 (H1013)	29,91	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	30,63	—
L-Carnitin (H1038)	31,05	—
Aroma Orange (H1405)	35,18	—
Rhodiola (H1064)	37,25	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	39,01	—
Glutathion (H1020)	39,86	—
Orthocolon Komplex (H1800)	40,57	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	43,00	—
Garcinia Cambogia (H1017)	43,27	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	46,30	—
Artischocke Extrakt (H1440)	50,83	—

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 Hydrochlorid (H1119)	17000829	80926	40	beim Lieferant
Hepart	Betain Hydrochlorid (H1119)	19000533	81169	40	beim Lieferant
Hepart	Betain Hydrochlorid (H1119)	21002227/1	81440	40	beim Lieferant
Hepart	Betain Hydrochlorid (H1119)	23002237	81518	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 28 076 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)*.
- 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	Betain Hydrochlorid (H1119)	19001723	81203	40
Hepart	Betain Hydrochlorid (H1119)	22002247	81458	40

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betain Hydrochlorid (H1119)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	28 076
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Betain Hydrochlorid (H1119)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	52,26
81169	81169	0,00	47,08
81440	81440	0,00	24,77
81518	81518	0,00	26,93

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Brokkoli (H1512)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006321-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Brokkoli (H1512)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Brokkoli (H1512)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)* 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 *Brokkoli (H1512)* 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)	13,98	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	17,65	—
Grünkohl (H1126)	19,68	—
Rhodiola (H1064)	21,26	—
L-Arginin (H1036)	26,41	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	27,11	—
Vitamin B1 (H1101)	28,61	—
Karotte (H1513)	29,46	—
Orthocolon Komplex (H1800)	35,62	—
PET Basis (H1503)	36,25	—
Sanddorn (H1523)	37,87	—
Glutathion (H1020)	39,00	—
Vitamin C (H1104)	39,09	—
Kohlmix (H1514)	40,37	—
Rote Bete (H1515)	45,35	—
L-Carnitin (H1038)	46,82	—
Catechin-Extrakt (H1010)	46,82	—
Cranberry (H1519)	47,99	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	48,23	—
PET Gelenke (H1501)	48,24	—
Coenzym Q10 (H1013)	48,57	—
PET Well-Aging (H1500)	49,09	—
Garcinia Cambogia (H1017)	50,21	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)* 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 *Brokkoli (H1512)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Brokkoli (H1512)	23002194	81525	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Brokkoli (H1512)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81525	81525	0,00	19,68

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Catechin-Extrakt (H1010)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80031-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Catechin-Extrakt (H1010)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	9	0	18

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
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	12,11	—
L-Carnitin (H1038)	14,89	—
Rhodiola (H1064)	17,11	—
Griffonia (H1035)	19,06	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	19,12	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	20,74	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	21,62	—
Vitamine Komplex (H1100)	23,84	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	25,03	—
Silymarin (H1071)	35,76	—
PET Immunsystem (H1502)	36,38	—
Coenzym Q10 (H1013)	39,41	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	39,96	—
Aroma Orange (H1405)	39,97	—
Vitamin B1 (H1101)	41,39	—
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...)	42,48	—
L-Arginin (H1036)	42,76	—
PET Basis (H1503)	45,05	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	45,05	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	46,32	—
Vitamin C (H1104)	49,14	—
Kreatin (H1031)	50,25	—

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 (H1010)	062901	80338	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	062701	80339	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	062801	80340	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206	80555	60	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206/4	80849	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/0	80880	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	18001420	81144	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	22000151	81404	40	beim Lieferant
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	22000851	81427	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 27 856 Spektren aus insgesamt 562 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 37 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.
- 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
HCK	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Heaprt AG	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/2	1
Hepart / Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	170004092	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Hepart AG/Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	18001420/0	1
Hepart AG/Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	18001420/1	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206/2	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	1574018601	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/2	1
Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	2
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	115000206/5	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/0	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/2	3
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/3	5
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409/4	1
Hepart	Catechin-Extrakt (H1010)	18001420/0	1
Unisan/Hepart AG	Catechin-Extrakt (H1010)	18601	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	130208020	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	15000206/2	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571025702	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	1571681501	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	17000409	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	25702	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62801	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	62901	1
Unisan	Catechin-Extrakt (H1010)	681501	1

- 2933 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1441 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	27 856
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	24	13	2933

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8309 %)	64,8649 % (> 56,7568 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	31,77
80339	80339	0,00	43,27
80340	80340	0,00	20,74
80555	80555	0,00	32,18
80849	80849	0,00	29,94
80880	80880	0,00	25,89
81144	81144	0,00	42,89
81404	81404	0,00	17,52
81427	81427	0,00	33,39

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chaga (H1011)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80032-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	6	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
Kupfer (H1032)	14,96	—
Garcinia Cambogia (H1017)	16,61	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	17,50	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	24,33	—
Eisen (H1015)	32,62	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	38,19	—
Magnesium (H1060)	39,06	—
Argentum (H1116)	40,77	—
Antibiose mite Komplex (H1113)	41,89	—
Pathogene Komplex (H1803)	47,05	—
PET Basis (H1503)	49,77	—

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
Hepart	Chaga (H1011)	21002785/0	81423	40	beim Lieferant
Hepart	Chaga (H1011)	23000051	81465	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chaga (H1011)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 27 976 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 60 Spektren von 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

- 22 579 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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/Hepart AG	Chaga (H1011)	46701	1
Unisan	Chaga (H1011)	14001688	1
Unisan	Chaga (H1011)	16000235	1
Unisan	Chaga (H1011)	64001	2

- 2959 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1452 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	27 976
Typ B	0	60	0	22 579
Typ C	0	11	0	2959

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8684 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8549 %)	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	72,17
80493	80493	0,00	40,47
80825	80825	0,00	32,99
80952	80952	0,00	32,24
81423	81423	0,00	24,99
81465	81465	0,00	33,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chiasamenprotein (H1506)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006319-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chiasamenprotein (H1506)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Chiasamenprotein (H1506)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)* 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 *Chiasamenprotein (H1506)* 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)	25,13	–
Kakao (H1521)	42,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)* 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 *Chiasamenprotein (H1506)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Chiasamenprotein (H1506)	23002137	81522	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Chiasamenprotein (H1506)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Chiasamenprotein (H1506)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chiasamenprotein (H1506)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81522	81522	0,00	25,13

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chondroitinsulfat (H1065)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10005853-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chondroitinsulfat (H1065)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Chondroitinsulfat (H1065)	6	3	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)* 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 *Chondroitinsulfat (H1065)* 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)	19,74	—
Vitamin E NAT (H1107)	39,13	—
Silicium (H1070)	41,17	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	42,14	—
Ginseng (H1018)	46,07	—
Magnesium (H1060)	55,28	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)* 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 *Chondroitinsulfat (H1065)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	14001991	80533	60	beim Lieferant
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	031801	80584	60	beim Lieferant
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	14001985/2	80779	60	beim Lieferant
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	17000211	80871	40	beim Lieferant
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	20002086/0	81393	50	beim Lieferant
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	21002683	81462	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 27926 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)*.
- 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	Chondroitinsulfat (H1065)	14001985	80532	60
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780	81180	40
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	23000663	81490	40

- 22499 Spektren aus insgesamt 492 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 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	Chondroitinsulfat (H1065)	1821031801	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Chondroitinsulfat (H1065)	1820031801	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Hepart AG	Chondroitinsulfat (H1065)	17000211/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780/0	1
hepart ag	Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Hepart AG	Chondroitinsulfat (H1065)	31801	1
Hepart AG	Chondroitinsulfat (H1065)	31801/1	1
Hepart/Unisan	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780/1	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)		1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	14001985/5	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	14001985-7	5
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	17000211	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	17000211/0	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	17000211/1	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780	1
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780/0	6
Hepart	Chondroitinsulfat (H1065)	19000780/1	2
Purren Apotheke	Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Unisan/Hepart AG	Chondroitinsulfat (H1065)	31801	2
Unisan	Chondroitinsulfat (H1065)	1801	2
Unisan	Chondroitinsulfat (H1065)	1820001801	2
Unisan	Chondroitinsulfat (H1065)	1821964101	1
Unisan	Chondroitinsulfat (H1065)	31801	4

- 2930 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1444 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chondroitinsulfat (H1065)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	27 926
Typ B	0	140	0	22 499
Typ C	0	33	7	2930

Die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat (H1065)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8665 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	82,5000 % (> 75,0000 %)

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

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80533	80533	0,00	49,08
80584	80584	0,00	67,09
80779	80779	0,00	54,76
80871	80871	0,00	65,12
81393	81393	0,00	66,16
81462	81462	0,00	42,14

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Coenzym Q10 (H1013)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80015-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Coenzym Q10 (H1013)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	40

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)	17,25	—
Ginseng (H1018)	25,70	—
Aminomix NAC (H1002)	38,39	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	40,67	—
Glutathion (H1020)	42,88	—
α -Liponsäure (H1000)	44,78	—
Vitamin B1 (H1101)	44,80	—
Vitamin K2 (75 μ g Mono) (H1108)	44,89	—
L-Glutamin (H1043)	45,14	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	46,79	—
Chondroitinsulfat (H1065)	47,07	—
Ingwer Extrakt (H1437)	47,32	—

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 (H1013)	130521-300	80354	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	80484	60	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	80587	60	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	80794	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	80850	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/4	80854	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598	80881	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	18000792/0	81048	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	18000806	81049	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	19002493/4	81213	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20002171	81308	40	beim Lieferant
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20002839	81346	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 27 716 Spektren aus insgesamt 562 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

- 22 469 Spektren aus insgesamt 491 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 107 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coenzym Q10 (H1013)*.
- 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
HCK	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/4	2
HCK	Coenzym Q10 (H1013)	14001546-2	1
HCK	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/1	1
Hepart / Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	160015991	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Coenzym Q10 (H1013)	15601	1
Hepart AG/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	200002171/0	1
Hepart AG/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	200002171/1	1
Hepart ag/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	2000080	1
Hepart AG/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	20000802/0	3
Hepart ag/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	20002171	1
Hepart AG/Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	20002839/1	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	5
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	15601	4
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/1	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16001599/1	2
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	16001599/2	12
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	18000792/1	1
Hepart AG	Coenzym Q10 (H1013)	19002493/1	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/1	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402-2	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402-3	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16000402-4	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/0	2
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/1	2
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/2	5
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598/3	3
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001598-2	2
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	16001599	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	18000792/0	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	18000792/2	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	18001598	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	19002492	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	19002493/0	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20000802/0	2
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20002839	2
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20002839/0	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	20002839/2	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	21001536	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	21001536/0	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	21001537	1
Hepart	Coenzym Q10 (H1013)	21001537/1	1
Unisan 02.04.2016	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/3	1
Unisan 2.10.2015	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/2	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	1194015601	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
UNISAN	Coenzym Q10 (H1013)	130521-300	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	2
UNISAN	Coenzym Q10 (H1013)	14001546	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	14001546/1	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	15601	4
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16000402	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16000402/0	2
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16001598	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	16001599	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	992501	1
Unisan	Coenzym Q10 (H1013)	H101311	1

- 2863 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1413 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	520	0	27 716
Typ B	0	170	0	22 469
Typ C	0	91	16	2863

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8663 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8243 %)	85,0467 % (> 82,2430 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80354	80354	0,00	32,07
80484	80484	0,00	27,45
80587	80587	0,00	46,79
80794	80794	0,00	28,13
80850	80850	0,00	25,68
80854	80854	0,00	25,01
80881	80881	0,00	37,27
81048	81048	0,00	31,36
81049	81049	0,00	40,67
81213	81213	0,00	37,94
81308	81308	0,00	37,32
81346	81346	0,00	43,65

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Curcumin und Piperin (H1014)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10005865-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Curcumin und Piperin (H1014)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Curcumin und Piperin (H1014)	6	2	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)* 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 *Curcumin und Piperin (H1014)* 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)	37,28	–
Betain Hydrochlorid (H1119)	71,95	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)* 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 *Curcumin und Piperin (H1014)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017	80475	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	15001589	80705	60	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	16000369	80796	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000258	80883	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	21000433	81336	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	21000433	81406	40	beim Lieferant
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	22000029	81416	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 27 936 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.
- 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	Curcumin und Piperin (H1014)	18001688	81128	40
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	18001687	81129	40

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 25 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Curcumin und Piperin (H1014)*.
- 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	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017/6	1
HCK	Curcumin und Piperin (H1014)	16001002-1	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	3
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	15001589	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	1534002201	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	18001687/1	1
Hepart AG	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	2
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	1017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000258	2
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000258-0	1
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	17000259/0	1
Hepart	Curcumin und Piperin (H1014)	180016870	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	13901	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	14001017/6	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	17000259	1
Unisan	Curcumin und Piperin (H1014)	72001	4

- 2945 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1446 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	27 936
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	23	2	2945

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8358 %)	92,0000 % (> 80,0000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80475	80475	0,00	38,92
80705	80705	0,00	38,84
80796	80796	0,00	43,17
80883	80883	0,00	37,28
81336	81336	0,00	41,95
81406	81406	0,00	42,29
81416	81416	0,00	45,75

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80341-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	14	11	50

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)	10,10	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	19,30	—
Chaga (H1011)	37,39	—
Magnesium (H1060)	45,28	—
Garcinia Cambogia (H1017)	46,49	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	62,89	—

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	Eisen (H1015)	23000509	81474	40	beim Lieferant
Hepart	Eisen (H1015)	24000872	81540	40	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 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 820 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 27 416 Spektren aus insgesamt 557 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 560 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)*.
- 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 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	Eisen (H1015)	21001967	81394	50
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/5	80875	40
Hepart	Kupfer (H1032)	23001418	81495	40
Hepart	Eisen (H1015)	14000285	80413	40

- 22 079 Spektren aus insgesamt 483 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 128 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 57 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 50 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	Kupfer (H1032)	933901	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Eisen (H1015)	15001259/2	2
HCK	Eisen (H1015)	1259	1
HCK	Eisen (H1015)	15001258/1	1
HCK	Eisen (H1015)	15001258-0	1
HCK	Eisen (H1015)	15001258-1	1
HCK	Eisen (H1015)	15001259-0	2
Hepart / Unisan	Eisen (H1015)	17000279/1	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Eisen (H1015)	1114998701	1
Hepart ag/Unisan	Eisen (H1015)	20000399/0	1
Hepart ag/Unisan	Eisen (H1015)	20002186	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114040901	2
Hepart AG	Eisen (H1015)	1114998701	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	130415-K1	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	15000211/4	2
Hepart AG	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544007901	1
Hepart AG	Kupfer (H1032)	1544046401	1
Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	3
Hepart AG	Kupfer (H1032)	46401	1
Hepart/Unisan	Eisen (H1015)	15001258/1	1
Hepart/Unisan	Eisen (H1015)	20000399/0	1
Hepart	Kupfer (H1032)		1
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211	1
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/5	1
Hepart	Kupfer (H1032)	15000211/8	2
Hepart	Kupfer (H1032)	150002117	1
Hepart	Eisen (H1015)	15001258	3
Hepart	Eisen (H1015)	15001258/2	2
Hepart	Eisen (H1015)	15001258-4	1
Hepart	Eisen (H1015)	15001259/1	4
Hepart	Eisen (H1015)	15001259/2	3
Hepart	Eisen (H1015)	17000279	1
Hepart	Eisen (H1015)	17000279/0	3
Hepart	Eisen (H1015)	17000279/1	2
Hepart	Eisen (H1015)	17000279/2	1
Hepart	Kupfer (H1032)	19001221/0	1
Hepart	Kupfer (H1032)	19001347	1
Hepart	Kupfer (H1032)	19001347/0	6
Hepart	Kupfer (H1032)	19001347/1	2
Hepart	Kupfer (H1032)	19001347/2	1
Hepart	Eisen (H1015)	20000399/0	1
Hepart	Eisen (H1015)	20002186	1
Hepart	Eisen (H1015)	20002186/0	3
Hepart	Eisen (H1015)	20002186/1	1
Hepart	Eisen (H1015)	20002902	1
Hepart	Eisen (H1015)	2002186	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Kupfer (H1032)	21000943/0	2
Hepart	Kupfer (H1032)	21000943/3	1
Hepart	Eisen (H1015)	21001399/0	1
Hepart	Eisen (H1015)	21001967/0	2
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 AG	Kupfer (H1032)	13041501	1
Unisan/Hepart AG	Eisen (H1015)	40901	1
Unisan/Hepart AG	Kupfer (H1032)	46401	2
Unisan/Hepart	Eisen (H1015)	15001259/0	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114040901	2
Unisan	Eisen (H1015)	1114603206	1
Unisan	Eisen (H1015)	1114998701	3
Unisan	Kupfer (H1032)	13041501	5
Unisan	Eisen (H1015)	14000285	1
UNISAN	Eisen (H1015)	14000285	1
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/1	2
Unisan	Eisen (H1015)	14000285/5	1
Unisan	Kupfer (H1032)	15000211	1
Unisan	Kupfer (H1032)	15000211/0	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001258/0	1
Unisan	Eisen (H1015)	15001259	2
Unisan	Kupfer (H1032)	1542933901	1
Unisan	Eisen (H1015)	40901	9
Unisan	Kupfer (H1032)	7901	1
Unisan	Kupfer (H1032)	933901	1
Unisan	Eisen (H1015)	998701	6

- 2842 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1403 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	820	0	27 416
Typ B	0	560	0	22 079
Typ C	0	128	0	2842

Die Substanz/Substanzgruppe *Eisen (H1015)* / *Kupfer (H1032)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 99,2683 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8655 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8237 %)	100,0000 % (> 95,3125 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80341	80341	0,00	27,08
80510	80510	0,00	19,79
80511	80511	0,00	20,68
80536	80536	0,00	38,56
80568	80568	0,00	18,12
80569	80569	0,00	20,04
80650	80650	0,00	12,47
80651	80651	0,00	12,07
80653	80653	0,00	12,27
81222	81222	0,00	24,58
81297	81297	0,00	21,48
81305	81305	0,00	10,10
81356	81356	0,00	26,93
81367	81367	0,00	17,48
81474	81474	0,00	103,93
81540	81540	0,00	139,33

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80749-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400); Amino V Komplex (H1400); Erbsenprotein BCAA Komplex (H1507)

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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	11	20	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)	19,54	—
Coenzym Q10 (H1013)	32,67	—
Kollagenpeptide-MTC (H1125)	37,93	—
Aminomix NAC (H1002)	44,55	—
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)	48,37	—
L-Carnitin (H1038)	48,46	—
L-Glutamin (H1043)	49,08	—
PET Haut und Haare (H1504)	59,23	—

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 (H1400)	15001365 (MM)	80749	60	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001366 (B1)	80750	60	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	16001268	80820	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	16001229	80821	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	15001365	80862	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	17000382	80885	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000194	80995	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000803	81051	40	beim Lieferant
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	23001198	81486	40	beim Lieferant
Hepart	Erbsenprotein BCAA Komple...	21001594	81446	40	beim Lieferant
Hepart	Erbsenprotein BCAA Komple...	23000263	81483	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 27756 Spektren aus insgesamt 560 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 960 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18000826	81067	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001324	81100	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001328	81101	40
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001675	81122	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001674	81123	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001575	81124	60
Hepart	Amino V Komplex (H1400)	18001676	81125	60

- 21 679 Spektren aus insgesamt 475 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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

- 2969 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1459 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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
Typ A	0	480	0	27 756
Typ B	0	959	1	21 679
Typ C	0	1	0	2969

Die Substanz/Substanzgruppe *Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird

die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8653 %)	99,8958 % (> 99,5833 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,1958 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80749	80749	0,00	21,99
80750	80750	0,00	21,84
80820	80820	0,00	22,26
80821	80821	0,00	22,69
80862	80862	0,00	20,87
80885	80885	0,00	21,32
80995	80995	0,00	21,50
81051	81051	0,00	21,65
81446	81446	0,00	19,76
81483	81483	0,00	19,54
81486	81486	0,00	22,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Flohsamenschalen (H1527)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006097-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Flohsamenschalen (H1527)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1527)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)* 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 (H1527)* 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)	19,95	—
Eibisch Extrakt (H1439)	23,79	—
Vitamin B1 (H1101)	24,69	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	25,15	—
Enzian Extrakt (H1438)	26,92	—
Lycoplen (H1058)	28,15	—
Coenzym Q10 (H1013)	30,14	—
Silicium (H1070)	30,93	—
Selenhefe (H1068)	33,76	—
Ginseng (H1018)	34,17	—
Zink (H1110)	39,22	—
Wacholder (H1112)	40,03	—
Magnesium (H1060)	40,28	—
Baobab (H1410)	40,54	—
Bor (H1005)	40,61	—
L-Arginin (H1036)	41,21	—
Artischocke Extrakt (H1440)	41,98	—
Detox Komplex (H1111)	45,59	—
Safran Blüten (H1435)	46,78	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	46,88	—
Garcinia Cambogia (H1017)	47,82	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	48,00	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	48,23	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	48,67	—
Glutathion (H1020)	48,70	—
Ingwer Extrakt (H1437)	49,78	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)* 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 (H1527)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Flohsamenschalen (H1527)	23000150	81468	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 (H1527)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1527)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)* 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 (H1527)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Flohsamenschalen (H1527)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81468	81468	0,00	20,93

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glucosaminsulfat (H1019)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80094-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucosaminsulfat (H1019)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	15

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)	28,21	—
Kreatin (H1031)	56,16	—

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 (H1019)	038001	80319	60	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	038001	80362	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	075401	80402	40	beim Lieferant
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	16000948	80812	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 056 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 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

- 22 359 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- 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
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	1822038001	1
Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Hepart/Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	20000494/0	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073-0	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17001245	2
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	17001387/0	9
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	19000775	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	19000775/0	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	20000494	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	20000494/0	1
Hepart	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Unisan/Hepart AG	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	16000948	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	17000073/0	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	1823954901	2
UNISAN	Glucosaminsulfat (H1019)	34001	1
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	38001	2
Unisan	Glucosaminsulfat (H1019)	75401	1

- 2937 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1444 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	28 056
Typ B	0	240	40	22 359
Typ C	0	22	11	2937

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8658 %)	85,7143 % (> 84,6429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8322 %)	66,6667 % (> 57,5758 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	97,37
80362	80362	0,00	94,04
80402	80402	0,00	60,12
80812	80812	0,00	72,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Glycin (H1021)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80168-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	11	7	11

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-Lysin (H1047)	52,51	–

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
Hepart	Glycin (H1021)	22000003	81411	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	22001472/1	81478	40	beim Lieferant
Hepart	Glycin (H1021)	23001649	81497	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 27 736 Spektren aus insgesamt 560 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

- 22 339 Spektren aus insgesamt 488 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 23 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- 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
Euro OTC	Glycin (H1021)	16000239/0	1
HCK	Glycin (H1021)		1
Hepart AG, CH-8280 K...	Glycin (H1021)	28101	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	Glycin (H1021)	1803028101	1
Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	3
Hepart AG	Glycin (H1021)	75501	1
Hepart	Glycin (H1021)	16000934	1
Hepart	Glycin (H1021)	17001660/0	1
Hepart	Glycin (H1021)	19001237	1
Hepart	Glycin (H1021)	20002705	1
Unisan/Hepart AG	Glycin (H1021)	28101	1
Unisan	Glycin (H1021)	14001730	1
Unisan	Glycin (H1021)	16000933	2
Unisan	Glycin (H1021)	28101	2

- 2947 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1446 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	27 736
Typ B	0	300	0	22 339
Typ C	0	23	0	2947

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8658 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8371 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	92,47
80436	80436	0,00	95,64
80494	80494	0,00	83,18
80764	80764	0,00	96,27
80765	80765	0,00	89,17
80805	80805	0,00	88,85
81027	81027	0,00	91,10
81319	81319	0,00	85,75
81411	81411	0,00	85,76
81478	81478	0,00	86,86
81497	81497	0,00	83,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Granatapfel (H1409)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81035-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Granatapfel (H1409)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	3	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
Karotte (H1513)	20,90	—
Vitamin B1 (H1101)	21,31	—
Aroma Orange (H1405)	21,62	—
L-Arginin (H1036)	22,14	—
Rhodiola (H1064)	27,56	—
Kohlmix (H1514)	29,52	—
Artischocke Extrakt (H1440)	30,15	—
Glutathion (H1020)	31,14	—
Waldbeere (H1524)	31,94	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	31,98	—
Cranberry (H1519)	35,37	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	35,70	—
Eibisch Extrakt (H1439)	37,30	—
Orthocolon Komplex (H1800)	37,79	—
Baobab (H1410)	38,21	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	38,38	—
Coenzym Q10 (H1013)	38,55	—
Enzian Extrakt (H1438)	41,53	—
Silymarin (H1071)	42,37	—
Vitamine Komplex (H1100)	43,93	—
Kreatin (H1031)	44,21	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	45,52	—
Ginseng (H1018)	48,82	—
Silicium (H1070)	48,90	—
L-Carnitin (H1038)	48,91	—
Bor (H1005)	49,57	—
Lycoplen (H1058)	50,23	—

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 (H1409)	18000566/0	81035	40	beim Lieferant
Hepart	Granatapfel (H1409)	20001374	81275	40	beim Lieferant
Hepart	Granatapfel (H1409)	22000153	81405	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Granatapfel (H1409)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1409)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	27,37
81275	81275	0,00	28,48
81405	81405	0,00	23,53

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Griffonia (H1035)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10005948-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Griffonia (H1035)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia (H1035)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Griffonia (H1035)	3	1	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia (H1035)* 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 *Griffonia (H1035)* 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
Calcium L-(+)-Lactat Komplex (H1008)	12,31	—
Vitamine Komplex (H1100)	20,56	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	27,88	—
L-Carnitin (H1038)	28,79	—
Kreatin (H1031)	30,52	—
Silymarin (H1071)	36,12	—
Coenzym Q10 (H1013)	41,82	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	43,70	—
L-Arginin (H1036)	44,56	—
Rhodiola (H1064)	47,26	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	49,05	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Griffonia (H1035)* 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 *Griffonia (H1035)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Griffonia (H1035)	16000441	80797	40	beim Lieferant
Hepart	Griffonia (H1035)	21002732	81403	40	beim Lieferant
Hepart	Griffonia (H1035)	23002380	81520	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia (H1035)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Griffonia (H1035)*.
- 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	Griffonia (H1035)	16000441/0	80851	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 19 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griffonia (H1035)*.
- 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	Griffonia (H1035)	15001503/0	1
HCK	Griffonia (H1035)	15001503-5	1
HCK	Griffonia (H1035)	16000441	1
Hepart AG	Griffonia (H1035)	15001503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

- 2951 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1446 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	5	14	2951

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8405 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80797	80797	0,00	29,60
81403	81403	0,00	33,14
81520	81520	0,00	36,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Grüner Kaffee Extrakt (H1433)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81037-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Grüner Kaffee Extrakt (H1433)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	4	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)	14,37	—
Rhodiola (H1064)	17,31	—
Baobab (H1410)	17,34	—
Artischocke Extrakt (H1440)	18,86	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	18,97	—
Silicium (H1070)	19,37	—
Wacholder (H1112)	19,83	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	20,03	—
Garcinia Cambogia (H1017)	21,04	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	24,17	—
Eibisch Extrakt (H1439)	24,17	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	24,78	—
L-Carnitin (H1038)	25,25	—
Magen Komplex (H1120)	27,33	—
Aroma Orange (H1405)	27,85	—
Glutathion (H1020)	28,32	—
Ginseng (H1018)	28,73	—
PET Basis (H1503)	29,48	—
Orthocolon Komplex (H1800)	30,24	—
Safran Griffel (H1434)	30,71	—
Catechin-Extrakt (H1010)	31,43	—
Bor (H1005)	31,91	—
Coenzym Q10 (H1013)	32,08	—
PET Immunsystem (H1502)	33,40	—
Vitamin C (H1104)	34,98	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	35,48	—
Ashwagandha (H1132)	35,95	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	36,83	—
Vitamin B1 (H1101)	36,91	—
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...)	37,83	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	37,89	—
PET Well-Aging (H1500)	39,82	—
Lycoplen (H1058)	40,09	—
Magnesium (H1060)	40,76	—
Bioflavonoide Komplex (H1006)	41,14	—
Silymarin (H1071)	42,18	—
Aminomix NAC (H1002)	42,43	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	44,51	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Arginin (H1036)	44,82	—
Vitamin E NAT (H1107)	45,02	—
PET Gelenke (H1501)	45,35	—
Sanddorn (H1523)	48,22	—
Isoflavone (H1025)	49,95	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	50,04	—

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 Extrakt (H1433)	18000368	81037	40	beim Lieferant
Hepart	Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	20002440	81323	40	beim Lieferant
Hepart	Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	21000805	81331	40	beim Lieferant
Hepart	Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	23002216	81519	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 28 076 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	28 076
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	25,42
81323	81323	0,00	27,33
81331	81331	0,00	14,37
81519	81519	0,00	21,65

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Haferkleie beta-Glucan (H1529)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006062-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Haferkleie beta-Glucan (H1529)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* 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 *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* 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)	11,49	—
Glutathion (H1020)	18,59	—
Aminomix NAC (H1002)	19,80	—
Coenzym Q10 (H1013)	21,00	—
Vitamin E NAT (H1107)	21,39	—
Aroma Orange (H1405)	21,40	—
Ginseng (H1018)	27,24	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	28,64	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	31,96	—
Isoflavone (H1025)	33,17	—
Vitamin B1 (H1101)	34,95	—
Orthocolon Komplex (H1800)	37,16	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	38,31	—
Camu Camu (H1518)	39,50	—
Garcinia Cambogia (H1017)	41,73	—
Baobab (H1410)	43,23	—
Sonnenblumenkernprotein (H1511)	43,63	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	43,66	—
Ingwer Extrakt (H1437)	45,47	—
Kokos (H1522)	45,72	—
L-Arginin (H1036)	45,89	—
Chondroitinsulfat (H1065)	47,90	—
Bor (H1005)	48,85	—
Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	49,10	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	49,56	—
Detox Komplex (H1111)	50,15	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* 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 *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Haferkleie beta-Glucan (H1529)	22001850	81452	40	beim Lieferant
Hepart	Haferkleie beta-Glucan (H1529)	23002222	81516	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Haferkleie beta-Glucan (H1529)*.
- 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	Haferkleie beta-Glucan (H1529)	23002723/0	81531	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Haferkleie beta-Glucan (H1529)*.

- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81452	81452	0,00	23,24
81516	81516	0,00	32,38

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hanfprotein (H1406)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81099-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hanfprotein (H1406)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	31,67	—
PET Haut und Haare (H1504)	39,95	—
Aminomix NAC (H1002)	41,71	—
Amino V Komplex (H1400)	42,91	—
Coenzym Q10 (H1013)	45,33	—
a-Liponsäure (H1000)	52,30	—

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 (H1406)	18001330	81099	40	beim Lieferant
Hepart	Hanfprotein (H1406)	18001679	81134	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hanfprotein (H1406)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	28 156
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Hanfprotein (H1406)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	31,67
81134	81134	0,00	33,59

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	HCK-Gruppe I
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80331-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe I; Acacia Gum (H1526); Baobab (H1410); Biotin (H1007); Bor (H1005); Chrom (H1012); Detox Komplex (H1111); Eibisch Extrakt (H1439); Enzian Extrakt (H1438); Folat (L-5-MTHF) (H1128); Ginseng (H1018); Guar-Granulat (H1023); Ingwer Extrakt (H1437); Iod (H1044); 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); Wacholder (H1112)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	73	35	170

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)	11,84	—
Artischocke Extrakt (H1440)	13,32	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	13,74	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	14,67	—
Aroma Orange (H1405)	14,80	—
Flohsamenschalen (H1527)	17,30	—
Garcinia Cambogia (H1017)	17,42	—
Vitamin E NAT (H1107)	17,57	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	18,38	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	18,62	—
Zink (H1110)	19,39	—
Glutathion (H1020)	19,84	—
Vitamin B1 (H1101)	21,85	—
Coenzym Q10 (H1013)	21,98	—
Ashwagandha (H1132)	22,18	—
Chondroitinsulfat (H1065)	24,31	—
Konjak Glucomannan (H1530)	27,45	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	29,65	—
Spurenelemente BAG (H1078)	30,77	—
Rhodiola (H1064)	31,01	—
Orthocolon Komplex (H1800)	31,69	—
Magnesium (H1060)	34,56	—
L-Arginin (H1036)	34,79	—
Aminomix NAC (H1002)	35,30	—
Kupfer (H1032)	35,53	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	36,25	—
Eisen (H1015)	37,14	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	37,16	—
Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	38,77	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	42,94	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	46,52	—
Spurenelemente JK Komplex (H1080)	47,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
L-Carnitin (H1038)	49,35	—
Vitamine BAG Komplex (H1091)	49,36	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	49,77	—
PET Gelenke (H1501)	49,80	—

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 (H1526)	23000659	81493	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	Bor (H1005)	23002123	81515	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/0	80791	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/4	80792	40	beim Lieferant
Hepart	Chrom (H1012)	23000555	81470	40	beim Lieferant
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001075 (MM)	80894	40	beim Lieferant
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001076	80895	40	beim Lieferant
Hepart	Eibisch Extrakt (H1439)	18001095	81091	40	beim Lieferant
Hepart	Eibisch Extrakt (H1439)	21003061/0	81422	40	beim Lieferant
Hepart	Enzian Extrakt (H1438)	18001096	81092	40	beim Lieferant
Hepart	Enzian Extrakt (H1438)	21001723	81368	50	beim Lieferant
Hepart	Folat (L-5-MTHF) (H1128)	22000772	81447	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	Ginseng (H1018)	22002234/0	81480	40	beim Lieferant
Hepart	Ginseng (H1018)	23001439	81500	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H1023)	20002454	81310	40	beim Lieferant
Hepart	Guar-Granulat (H1023)	24000935	81547	30	beim Lieferant
Hepart	Ingwer Extrakt (H1437)	18001115	81089	40	beim Lieferant
Hepart	Ingwer Extrakt (H1437)	21001131	81377	50	beim Lieferant
Hepart	Iod (H1044)	22002410	81509	40	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 (H1435)	18000806	81056	40	beim Lieferant
Hepart	Safran Blüten (H1435)	19000801	81204	40	beim Lieferant
Hepart	Safran Griffel (H1434)	18001093	81090	40	beim Lieferant
Hepart	Safran Griffel (H1434)	21001804	81370	50	beim Lieferant
Hepart	Safran Griffel (H1434)	23001375/3	81546	30	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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	Silicium (H1070)	210021-29-30	81400	50	beim Lieferant
Hepart	Silicium (H1070)	23000181	81471	40	beim Lieferant
Hepart	Silicium (H1070)	23000336	81473	40	beim Lieferant
Hepart	Silicium (H1070)	23000337/1	81507	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	025017	80353	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993	80603	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993 (B1)	80604	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000277	80910	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	19001114	81201	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	23000507	81489	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 Mono) (H1108)	16001559	80874	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656	81126	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20000422	81282	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	21000562	81328	40	beim Lieferant
Hepart	Wacholder (H1112)	15001004	80702	60	beim Lieferant
Hepart	Wacholder (H1112)	16000683	80891	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 3310 Spektren von 76 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 73 verschiedenen Chargen.
- 24 926 Spektren aus insgesamt 499 Chargen von 108 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1530 Spektren von 38 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- 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 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	Baobab (H1410)	21002191	81402	50
Hepart	Biotin (H1007)	20002313	81324	40
Hepart	Biotin (H1007)	21000967	81385	50
Hepart	Biotin (H1007)	22001540	81437	40
Hepart	Chrom (H1012)	977201	80033	15
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/2	80793	40
Hepart	Chrom (H1012)	18002076	81148	40
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001075 (Nr. 5-7)	80892	40
Hepart	Detox Komplex (H1111)	16001075 (Nr. 1-4)	80893	40
Hepart	Ginseng (H1018)	17000285	80873	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	Selen (H1067)	22000058	81409	40
Hepart	Selen (H1067)	23000482	81479	40
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	Vitamin D3 (H1105)	23001560	81503	40
Hepart	Ginseng (H1018)	067801	80403	40
Hepart	Ginseng (H1018)	17000285	81103	40
Hepart	Silicium (H1070)	18000448	81022 [†]	10

- 21 109 Spektren aus insgesamt 458 Chargen von 71 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch 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.

- 513 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 221 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 198 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
Bombastus	Selen (H1067)	1144010201	1
Euro OTC	Ginseng (H1018)	15001047/0	1
Fagron	Vitamin D3 (H1105)	63701	1
Falcento	Chrom (H1012)	16000520	4
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656/5	1
HCK	Vitamin B12 (H1102)	1000993-0	1
HCK	Chrom (H1012)	14000429	1
HCK	Chrom (H1012)	14000429/7	1
HCK	Ginseng (H1018)	14002047	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
HCK	Vitamin D3 (H1105)	15000490/1	1
HCK	Vitamin D3 (H1105)	15000490-4	1
HCK	Vitamin D3 (H1105)	15000490-5	1
HCK	Biotin (H1007)	15000735/2	2
HCK	Biotin (H1007)	15000735-2	1
HCK	Biotin (H1007)	15000735-5	3
HCK	Vitamin B12 (H1102)	15000993	1
HCK	Vitamin B12 (H1102)	15000993/0	1
HCK	Chrom (H1012)	16000520-0	2
HCK	Lycopen (H1058)	17000619	1
HCK	Lycopen (H1058)	17000619/0	1
HCK	Lycopen (H1058)	53501-8	2
HCK	Selen (H1067)	65501/2	1
HCK	Selenhefe (H1068)	71901	1
HCK	Vitamin B12 (H1102)	75301/4	1
HCK	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
Hedinger	Selen (H1067)	10201	9
Hepart AG, CH-8280 K...	Selen (H1067)	10201	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Selen (H1067)	1144010201	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin D3 (H1105)	1336008101	2
Hepart AG, CH-8280 K...	Biotin (H1007)	1592029603	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin D3 (H1105)	64801	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Chrom (H1012)	977201	2
Hepart ag/ Unisan	Vitamin D3 (H1105)	20001952/0	1
Hepart AG/Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000276/2	1
Hepart ag/Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000277	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG/Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000277/0	1
Hepart AG/Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000277/2	2
Hepart ag/Unisan	Selen (H1067)	18000578/1	1
Hepart ag/Unisan	Selen (H1067)	18001021	1
Hepart AG/Unisan	Vitamin D3 (H1105)	19001097	1
Hepart AG/Unisan	Vitamin D3 (H1105)	20000338/2	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	1064026401	1
Hepart AG	Selen (H1067)	1144010201	3
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	1
Hepart AG	Chrom (H1012)	14000429/4	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	14000481	3
Hepart AG	Selen (H1067)	15000157/1	1
Hepart AG	Selen (H1067)	15000158/0	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	15000490/2	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	15000993/0	1
Hepart AG	Ginseng (H1018)	15001047	1
Hepart AG	Chrom (H1012)	1582977201	3
Hepart AG	Biotin (H1007)	1592029603	3
Hepart AG	Chrom (H1012)	16000520/7	5
Hepart AG	Chrom (H1012)	16000520/8	5
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	16000952/1	1
Hepart AG	Selen (H1067)	16001349/0	2
Hepart AG	Selen (H1067)	16001350/0	16
Hepart AG	Biotin (H1007)	16001396/5	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	17000276/0	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	170002796/0	1
Hepart AG	Ginseng (H1018)	17000285/0	1
Hepart AG	Lycopen (H1058)	17000619/1	1
Hepart AG	Bor (H1005)	17000827/3	1
Hepart AG	Selen (H1067)	18000422/2	1
Hepart AG	Vitamin B12 (H1102)	25017	4
Hepart AG	Biotin (H1007)	29601	2
Hepart AG	Biotin (H1007)	29603	3
Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Hepart AG	Lycopen (H1058)	53501	1
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	63701	3
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	64801	4
Hepart AG	Selen (H1067)	65701	3
Hepart AG	Vitamin D3 (H1105)	8101	1
Hepart AG	Selen (H1067)	933301	1
Hepart AG	Chrom (H1012)	977201	5
Hepart AG	Chrom (H1012)	H101221	1
Hepart/Unisan	Selen (H1067)	18001021/0	1
Hepart	Biotin (H1007)	14000862/4	2
Hepart	Selen (H1067)	15000157	1
Hepart	Selen (H1067)	15000158	1
Hepart	Selen (H1067)	15000158/1	1
Hepart	Selen (H1067)	15000158-1	2
Hepart	Selen (H1067)	15000159-0	1
Hepart	Selen (H1067)	15000159-1	2
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993/2	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	15000993-1	1
Hepart	Chrom (H1012)	16000520	1
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/3	4
Hepart	Chrom (H1012)	16000520/4	1
Hepart	Chrom (H1012)	16000520-1	3
Hepart	Chrom (H1012)	16000520-2	2
Hepart	Chrom (H1012)	160005203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	16000952	3
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	Selen (H1067)	16001349/0	2
Hepart	Selen (H1067)	16001349-0	1
Hepart	Selen (H1067)	160013497/0	1
Hepart	Selen (H1067)	16001350	1
Hepart	Selen (H1067)	16001350/0	3
Hepart	Selen (H1067)	16001351/0	2
Hepart	Biotin (H1007)	16001396/0	1
Hepart	Biotin (H1007)	16001396/1	1
Hepart	Biotin (H1007)	16001396/4	2
Hepart	Biotin (H1007)	16001396-1	1
Hepart	Biotin (H1007)	16001396-2	2
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276/0	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276/1	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276/2	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000276-0	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000277/0	4
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	17000277/1	1
Hepart	Ginseng (H1018)	17000285	1
Hepart	Lycopen (H1058)	17000619	1
Hepart	Bor (H1005)	17000827/4	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	17000874	2
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	17000874/1	6
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	17000874-0	4
Hepart	Silicium (H1070)	1700817/1	1
Hepart	Selen (H1067)	18000422/0	1
Hepart	Selen (H1067)	18000422/1	4
Hepart	Selen (H1067)	18000422/2	2
Hepart	Selen (H1067)	18000578	2
Hepart	Selen (H1067)	18000578/0	2
Hepart	Selen (H1067)	18000578/1	4
Hepart	Ginseng (H1018)	18000794/0	1
Hepart	Selen (H1067)	18001021/0	4
Hepart	Selen (H1067)	18001021/1	1
Hepart	Selen (H1067)	18001022/0	4
Hepart	Selen (H1067)	18001022/1	3
Hepart	Selen (H1067)	18001022/2	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656	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)	18001656/171	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656/5	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	18001656/7	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001771/0	3
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001951/0	3
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001951/1	2
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001951/2	2
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	18001951/4	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076/0	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076/1	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076/2	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076/6	1
Hepart	Chrom (H1012)	18002076/7	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Biotin (H1007)	19000754/0	1
Hepart	Biotin (H1007)	19000754/1	2
Hepart	Ginseng (H1018)	19000824/0	1
Hepart	Ginseng (H1018)	19000824/1	2
Hepart	Ginseng (H1018)	19000824/2	1
Hepart	Ginseng (H1018)	19000824/5	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	19001097/0	2
Hepart	Silicium (H1070)	19001317/0	2
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	19001583/0	2
Hepart	Biotin (H1007)	20000178	1
Hepart	Biotin (H1007)	20000178/0	3
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	20000338/0	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	20000338/1	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20000422	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20000422/0	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20000422/1	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	20000422/2	3
Hepart	Lycopen (H1058)	20001766/0	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	20001952/0	4
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	20001988/0	1
Hepart	Biotin (H1007)	20002313	1
Hepart	Biotin (H1007)	20002313/1	2
Hepart	Biotin (H1007)	20002313/2	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	21000024	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	21000024/0	4
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	21000562	1
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	210005627/3	1
Hepart	Bor (H1005)	21000564/1	1
Hepart	Bor (H1005)	21000564/2	2
Hepart	Bor (H1005)	21000564/3	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	21001240/0	1
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	21001674	1
Hepart	Selen (H1067)	21001761/0	1
Hepart	Selen (H1067)	21001836/0	2
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	21002290/0	2
Hepart	Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	21002794	1
Hepart	Chrom (H1012)	21003059/0	1
Hepart	Silicium (H1070)	2101442/0	1
Hepart	Selen (H1067)	22000057/0	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	22000391	1
Hepart	Vitamin D3 (H1105)	22000391/0	3
Hepart	Selenhefe (H1068)	71901	2
Hepart	Vitamin B12 (H1102)	75301	1
Ichthyol Gesellschaf...	Biotin (H1007)	1591983601	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	Vitamin D3 (H1105)	63701	1
Unisan/Hepart AG	Ginseng (H1018)	38802	1
Unisan/Hepart AG	Lycopen (H1058)	47301	1
Unisan/Hepart	Vitamin D3 (H1105)	15000490/5	1
unisan	Chrom (H1012)		2
Unisan	Selen (H1067)	10201	10
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1061025017	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	1064025017	3
Unisan	Selen (H1067)	1144010201	1
Unisan	Selen (H1067)	1144933301	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008101	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335008108	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	1335959601	1
Unisan	Chrom (H1012)	14000429	2
UNISAN	Chrom (H1012)	14000429	4
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	14000481/2	3
Unisan	Lycopon (H1058)	14000803	1
Unisan	Biotin (H1007)	14000862	2
Unisan	Biotin (H1007)	14000862/2	2
Unisan	Ginseng (H1018)	14002047/1	1
Unisan	Ginseng (H1018)	14002047/2	1
Unisan	Selen (H1067)	15000157	3
Unisan	Selen (H1067)	15000158	1
Unisan	Selen (H1067)	15000158/0	3
Unisan	Selen (H1067)	15000159	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490	4
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490/0	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	15000490/5	1
Unisan	Biotin (H1007)	15000735	2
Unisan	Biotin (H1007)	15000735/0	1
Unisan	Biotin (H1007)	15000735/5	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	15000993	4
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	15000993/3	1
Unisan	Chrom (H1012)	1581977201	1
Unisan	Chrom (H1012)	1582977201	1
Unisan	Biotin (H1007)	1591983601	1
Unisan	Chrom (H1012)	16000520/0	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16000952	2
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16001212	3
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	16001212/1	1
Unisan	Selen (H1067)	16001349	1
Unisan	Biotin (H1007)	16001396	3
Unisan	Biotin (H1007)	16001396/0	1
Unisan	Selenhefe (H1068)	16001450/0	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	17000276	2
Unisan	Ginseng (H1018)	17000285	2
Unisan	Lycopon (H1058)	17000619/0	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	25017	5
Unisan	Selenhefe (H1068)	25709	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	26401	1
Unisan	Biotin (H1007)	29601	2
Unisan	Biotin (H1007)	29603	3
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	3441377	1
Unisan	Ginseng (H1018)	38802	2
Unisan	Lycopon (H1058)	4501	4
Unisan	Lycopon (H1058)	47301	2
Unisan	Lycopon (H1058)	53501	7
Unisan	Lycopon (H1058)	53501/7	1
UNISAN	Vitamin D3 (H1105)	63601	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	63701	4
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	64801	5
Unisan	Selen (H1067)	65501	1
UNISAN	Selen (H1067)	65501	1
Unisan	Selen (H1067)	65501/2	1
Unisan	Selen (H1067)	65601	3
UNISAN	Selen (H1067)	65601	3
Unisan	Selen (H1067)	65601/1	1
Unisan	Selen (H1067)	65601/2	1
Unisan	Selen (H1067)	65701	2
Unisan	Ginseng (H1018)	67801	2
UNISAN	Ginseng (H1018)	67801	1
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301	5
Unisan	Vitamin B12 (H1102)	75301/2	1
Unisan	Vitamin D3 (H1105)	8101	7
Unisan	Selenhefe (H1068)	9001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Chrom (H1012)	977201	3
Unisan	Biotin (H1007)	983601	1
Unisan	Lycopen (H1058)	H105811	1

- 2457 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1241 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	3310	0	24 926
Typ B	0	1490	40	21 103
Typ C	0	484	29	2457

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9296 %)	100,0000 % (> 99,8187 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8648 %)	97,3856 % (> 97,1895 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8215 %)	94,3470 % (> 93,7622 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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
80335	80335	0,00	23,30
80353	80353	0,00	24,02
80361	80361	0,00	44,57
80364	80364	0,00	43,53
80365	80365	0,00	29,71
80366	80366	0,00	44,40
80385	80385	0,00	27,26
80455	80455	0,00	16,92
80456	80456	0,00	20,26
80478	80478	0,00	27,45
80530	80530	0,00	29,02
80531	80531	0,00	30,01
80534	80534	0,00	12,03
80535	80535	0,00	26,41
80580	80580	0,00	34,12
80586	80586	0,00	27,07
80603	80603	0,00	25,22
80604	80604	0,00	25,09
80663	80663	0,00	24,61
80702	80702	0,00	26,74
80706	80706	0,00	35,53
80780	80780	0,00	21,30
80791	80791	0,00	30,34
80792	80792	0,00	33,87
80816	80816	0,00	32,04
80822	80822	0,00	22,90
80855	80855	0,00	26,96
80863	80863	0,00	27,65
80874	80874	0,00	23,36
80891	80891	0,00	25,84
80894	80894	0,00	18,38
80895	80895	0,00	19,21
80910	80910	0,00	25,29
80913	80913	0,00	17,30
80914	80914	0,00	26,59
80921	80921	0,00	24,38
81014	81014	0,00	20,04
81022	81022	0,00	30,38
81024	81024	0,00	21,60
81025	81025	0,00	26,19
81056	81056	0,00	14,67
81089	81089	0,00	25,50
81090	81090	0,00	27,28
81091	81091	0,00	28,92
81092	81092	0,00	23,29
81119	81119	0,00	23,97
81126	81126	0,00	24,76
81127	81127	0,00	27,23
81130	81130	0,00	28,44
81158	81158	0,00	22,19
81201	81201	0,00	30,39
81204	81204	0,00	24,43
81205	81205	0,00	19,40
81206	81206	0,00	28,94
81282	81282	0,00	27,29
81306	81306	0,00	19,09
81310	81310	0,00	40,06

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
81328	81328	0,00	23,62
81368	81368	0,00	26,23
81370	81370	0,00	28,60
81377	81377	0,00	11,84
81400	81400	0,00	19,25
81422	81422	0,00	17,52
81447	81447	0,00	30,54
81470	81470	0,00	24,79
81471	81471	0,00	20,19
81473	81473	0,00	20,33
81480	81480	0,00	30,23
81489	81489	0,00	47,30
81493	81493	0,00	37,12
81500	81500	0,00	24,31
81507	81507	0,00	29,98
81509	81509	0,00	40,86
81515	81515	0,00	30,61
81546	81546	0,00	27,80
81547	81547	0,00	30,47

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	HCK-Gruppe II
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80311-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

HCK-Gruppe II; Antioxidantien NAT Komplex (H1004); Aroma Orange (H1405); Bioflavonoide Komplex (H1006); Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008); Camu Camu (H1518); Cranberry (H1519); Garcinia Cambogia (H1017); Ginkgo Extrakt (H1024); Glutathion (H1020); Grünkohl (H1126); Isoflavone (H1025); Kohlmix (H1514); OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (H1066); Orthocolon Komplex (H1800); PET Basis (H1503); Rhodiola (H1064); Sanddorn (H1523); Vitamin B1 (H1101); Vitamine Komplex (H1100); Waldbeere (H1524)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	145	165	349

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
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	11,46	—
Silymarin (H1071)	13,24	—
Griffonia (H1035)	13,52	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	13,73	—
Granatapfel (H1409)	15,20	—
Bor (H1005)	15,49	—
Silicium (H1070)	16,92	—
Karotte (H1513)	17,05	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	17,44	—
L-Carnitin (H1038)	17,46	—
Coenzym Q10 (H1013)	17,85	—
L-Arginin (H1036)	18,36	—
Baobab (H1410)	18,94	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	19,56	—
PET Gelenke (H1501)	20,21	—
Aminomix NAC (H1002)	20,34	—
Pathogene Komplex (H1803)	20,36	—
Catechin-Extrakt (H1010)	21,08	—
Rote Bete (H1515)	21,42	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	22,29	—
Kupfer (H1032)	22,65	—
Brokkoli (H1512)	23,53	—
Artischocke Extrakt (H1440)	23,70	—
Vitamin E NAT (H1107)	23,86	—
PET Well-Aging (H1500)	25,47	—
Wacholder (H1112)	26,61	—
Zink (H1110)	26,69	—
Sonnenblumenkernprotein (H1511)	28,08	—
Magnesium (H1060)	28,32	—
Detox Komplex (H1111)	28,91	—
PET Immunsystem (H1502)	29,45	—
Kokos (H1522)	29,52	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...)	30,30	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	30,95	—
Eibisch Extrakt (H1439)	31,17	—
Eisen (H1015)	31,62	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	31,80	—
Ginseng (H1018)	32,18	—
Kreatin (H1031)	32,22	—
Vitamin C (H1104)	32,76	—
Safran Blüten (H1435)	33,53	—
Safran Griffel (H1434)	34,16	—
Vitamine BAG Komplex (H1091)	37,92	—
Flohsamenschalen (H1527)	38,47	—
Curcumin und Piperin (H1014)	38,69	—
Histaminblock Komplex (H1117)	40,52	—
Konjak Glucomannan (H1530)	41,66	—
Chaga (H1011)	42,35	—
Acerola (H1516)	42,49	—
Hefe (H1525)	42,54	—
Koffein Guarana Extrakt (H1425)	43,28	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	43,43	—
Chondroitinsulfat (H1065)	44,88	—
Enzian Extrakt (H1438)	46,79	—
Spurenelemente JK Komplex (H1080)	47,35	—
Kürbiskernprotein (H1509)	47,49	—
Ingwer Extrakt (H1437)	47,71	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	48,36	—
α -Liponsäure (H1000)	49,05	—
L-Glutamin (H1043)	49,46	—
Selen (H1067)	49,48	—
Argentum (H1116)	49,80	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	50,19	—

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	Antioxidantien NAT Komple...	051901	80311	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	052001	80313	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	052201	80315	50	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	052101	80317	50	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	051902	80318	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	067301	80404	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	067201	80405	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000044	80419	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000965	80469	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000964	80473	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001849	80504	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001850	80505	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001851	80506	60	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001846	80507	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001848	80508	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14001847	80509	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000875(B1)	80607	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000880	80609	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000877(B1)	80613	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000878(B1)	80616	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000874	80618	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000874(B1)	80619	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000879	80621	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000876	80624	60	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000378	80783	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000260	80946	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000261	80986	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001756	80987	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21000112	81329	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21000123	81345	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21001616-1748-1747-1652	81388	50	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	24000111/0	81533	40	beim Lieferant
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	24000540/0	81535	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1405)	16000262	80768	60	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1405)	17000491/0	81016	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1405)	19000149	81151	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1405)	19000607/0	81170	40	beim Lieferant
Hepart	Aroma Orange (H1405)	21000861	81334	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	068101	80342	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675	80492	60	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256	80878	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	20002413	81315	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	21002660	81412	40	beim Lieferant
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	22001793	81460	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055201	80322	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055001	80323	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055101	80327	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055601	80329	50	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000106	80422	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001933	80521	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001934	80522	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001937	80525	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001938	80526	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001939	80527	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001669	80707	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672(B1)	80709	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001671	80711	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001673(MM)	80712	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001668(B1)	80715	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667(MM)	80719	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001666(MM)	80722	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001665(B1)	80724	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001670(B2)	80729	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001675(B2)	80732	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001676(MM)	80734	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001677(B1)	80740	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001674(B2)	80741	60	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000180-80-81-82-83-84	81338	40	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	20020-12-13-14-16-18	81399	50	beim Lieferant
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	22001301-03	81439	40	beim Lieferant
Hepart	Camu Camu (H1518)	23000543	81476	40	beim Lieferant
Hepart	Cranberry (H1519)	23000480	81482	40	beim Lieferant
Hepart	Cranberry (H1519)	23002136	81512	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	056601	80346	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	056601	80477	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	14001687	80490	60	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048 (F2)	80660	60	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	17000873	80956	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	18001849	81150	40	beim Lieferant
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	21001144	81378	50	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	067901	80391	80	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	067901	80476	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001039	80656	60	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001038 (F3)	80657	60	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001038	80658	60	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	17001832	81005	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001386	81133	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	19002623	81215	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	21002839	81435	40	beim Lieferant
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	23001413/0	81529	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
Hepart	Glutathion (H1020)	23002184	81541	40	beim Lieferant
Hepart	Grünkohl (H1126)	22000777	81450	40	beim Lieferant
Hepart	Grünkohl (H1126)	23000479	81481	40	beim Lieferant
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	Kohlmix (H1514)	23001164	81488	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	130208-77	80337	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	068301	80352	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	070401	80380	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	070401	80398	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439	80864	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805	81001	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	21001640	81390	40	beim Lieferant
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	22000705	81451	40	beim Lieferant
Hepart	Orthocolon Komplex (H1800)	18000636	81041	40	beim Lieferant
Hepart	Orthocolon Komplex (H1800)	18000641	81042	40	beim Lieferant
Hepart	Orthocolon Komplex (H1800)	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	Rhodiola (H1064)	22001550	81461	40	beim Lieferant
Hepart	Sanddorn (H1523)	24000627	81534	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 (H1100)	049201	80349	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	077201	80411	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	077001	80431	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	077101	80432	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001590	80485	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	80486	60	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	14001591	80487	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001276(B1)	80637	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001277(F2)	80638	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001274(B1)	80640	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001275(F2)	80642	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001277	80643	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001276(F2)	80646	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001274	80647	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	15001275	80648	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000957	80827	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001751/0	80990	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001423/0	81171	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001424/0	81172	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001023	81251	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20001890	81271	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	2100-1518-1264	81357	50	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	22000230-231	81415	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	24000871	81539	40	beim Lieferant
Hepart	Waldbeere (H1524)	21002226	81449	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 7460 Spektren von 152 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 145 verschiedenen Chargen.
- 20 776 Spektren aus insgesamt 426 Chargen von 111 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 7629 Spektren von 166 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 165 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	Antioxidantien NAT Komple...	14000043	80424	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000042	80428	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000961	80470	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000962	80471	39
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000963	80472	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	14000966	80474	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000875	80606	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000875 (F2)	80608	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000880 (B1)	80610	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000880 (F2)	80611	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000877	80612	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000877 (F2)	80614	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000878	80615	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000878 (F2)	80617	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000874 (F2)	80620	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000879 (B1)	80622	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000879 (F2)	80623	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000876 (B1)	80625	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	15000876 (F2)	80626	60
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000380	80784	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000376	80785	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000377	80786	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000965	80834	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000966	80835	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000967	80836	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000968	80837	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000969	80838	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000970	80839	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000971	80840	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000972	80841	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000973	80842	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000974	80843	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000268	80938	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000269	80939	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000267	80940	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000266	80941	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000264	80942	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000263	80943	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000262	80944	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001754/0	80988	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001757	80989	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001758	81002	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001755	81021	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001181	81084	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001182	81085	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001812	81138	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001814	81139	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001815	81140	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001816	81141	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001817	81142	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001818	81143	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	19000449	81192	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	19000603	81193	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	19002532	81221	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000224	81232	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000225	81233	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000805	81244	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000806	81245	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000720	81246	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000722	81247	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20002053	81298	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20002054	81299	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20002055	81300	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21000122	81330	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21002561	81419	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	24000541/0	81536	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18000770	81064	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18001327	81095	40
Hepart	Aroma Orange (H1405)	18001422/0	81096	40
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000257	80879	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055301	80324	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055401	80325	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	055501	80326	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000110	80406	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000107	80412	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000111	80414	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000108	80415	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000109	80417	30
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001935	80523	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001936	80524	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672(B2)	80708	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672(MM)	80710	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001673(B2)	80713	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001673(B1)	80714	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001668(MM)	80716	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667(F2)	80717	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667(B1)	80718	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001666(B1)	80720	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001666(F2)	80721	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001670(B1)	80723	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001670(MM)	80725	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001665(F2)	80726	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001665(MM)	80727	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001668(F2)	80728	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001675(MM)	80730	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001675(B1)	80731	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001675/4	80733	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001676(B2)	80735	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001676/4	80736	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001676(B1)	80737	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001677(MM)	80738	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001677/4	80739	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001674(B1)	80742	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001674(MM)	80743	60
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000249MM	80971	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000250	80972	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000201MM	80973	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000202MM	80974	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000203	80975	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000204MM	80976	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000205	80977	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000206	80978	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001413	81105	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001414/0	81106	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001415/0	81107	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001416/0	81108	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001417/0	81109	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001418	81110	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001637	81238	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001638	81239	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001639	81240	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001640	81241	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001641	81242	40
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001167	81243	40
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048	80661	60
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	15001048 (B1)	80662	60
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	22000028	81408	40
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001038 (F1)	80659	60
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001110	81072	40
Hepart	Glutathion (H1020)	16000938	80813	40
Hepart	Isoflavone (H1025)	15000205	80556	60
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439 (B1)	80865	40
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439 (F1)	80866	40
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	20002632/0	81307	40
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	23000867	81508	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	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
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	Vitamine Komplex (H1100)	24000857	81542	40
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000261	80945	40

- 15 010 Spektren aus insgesamt 329 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 678 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 374 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 347 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 Komple...	16000970	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	OPC Proanthocyanidine (Pi...	1700185	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001386	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001386/1	1
HCK	Vitamin B1 (H1101)	14001112/0	1
HCK	Garcinia Cambogia (H1017)	14001687/2	1
HCK	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001938/1	1
HCK	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001938-1	1
HCK	Glutathion (H1020)	15000478	1
HCK	Antioxidantien NAT Komple...	15000876/0	1
HCK	Antioxidantien NAT Komple...	15000878-0	1
HCK	Rhodiola (H1064)	1500104-3	1
HCK	Rhodiola (H1064)	15001045-3	2
HCK	Rhodiola (H1064)	15001045-4	3
HCK	Rhodiola (H1064)	15001045-5	3
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
HCK	Vitamin B1 (H1101)	15001620	1
HCK	Vitamin B1 (H1101)	15001622-0	1
HCK	Vitamin B1 (H1101)	15001622-1	2
HCK	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667-0	1
HCK	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672	2
HCK	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256	1
HCK	Isoflavone (H1025)	56701	1
HCK	Ginkgo Extrakt (H1024)	67901-11	1
HCK	Rhodiola (H1064)	70501/7	1
HCK	Glutathion (H1020)	74901	1
Hedinger	Antioxidantien NAT Komple...	51901	1
Hepart / Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000250	1
Hepart / Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	17000257	1
Hepart / Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	19000421/0	1
Hepart / Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	19000421/1	1
Hepart / Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	19000544/1	1
Hepart / Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	20000720/0	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Antioxidantien NAT Komple...	1034019901	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Antioxidantien NAT Komple...	1034030901	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	1104008901	4
Hepart AG, CH-8280 K...	Glutathion (H1020)	1251019703	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Glutathion (H1020)	1251025703	1
Hepart AG, CH-8280 K...	OPC Proanthocyanidine (Pi...	130208	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Glutathion (H1020)	40201	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamine Komplex (H1100)	49301	5
Hepart AG, CH-8280 K...	Antioxidantien NAT Komple...	52101	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55501	2
Hepart AG, CH-8280 K...	Bioflavonoide Komplex (H1006)	56001	1
Hepart AG, Unisan GmbH	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Hepart ag/ Unsisan	Vitamine Komplex (H1100)	19001023/0	1
Hepart AG/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	19000544/1	1
Hepart AG/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	19001581/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart ag/Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001637	1
Hepart AG/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	20000144/0	1
Hepart AG/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	20000224/0	1
Hepart AG/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	20000806/1	2
Hepart AG/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	20000835/0	1
Hepart ag/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	20000836	1
Hepart AG/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	20001899/0	1
Hepart AG/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	21000121/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025101	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	1014025301	1
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	1015954801	1
hepart ag	Vitamine Komplex (H1100)	10159548011	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	1034019901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	1034030901	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	1034030902	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	1034030904	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	1037030904	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	1104008901	6
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	1254040201	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284019001	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284042501	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314025704	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	1314038801	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	14001112	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	2
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675/1	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001933	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	15000878/0	2
Hepart AG	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001038	1
Hepart AG	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001039/1	1
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	15001045/4	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/1	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	15001277	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001668/0	2
Hepart AG	OPC Proanthocyanidine (Pi...	1504018401	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	16000376	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	16000378	1
Hepart AG	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16000637	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	16000698/0	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	16000938/1	1
Hepart AG	Glutathion (H1020)	16000938/2	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	16000957/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	16000970/0	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	16001644/2	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	16001644/3	2
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1621030202	1
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	1622030202	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000203/0	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000205/0	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000206/0	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000252/0	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000253/0	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	17000264/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	17000266/0	1
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	17000278/4	2
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17000880/0	4
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	17000914/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17001750/0	2
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	17001751/0	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	17001754/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	18001182/0	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	18001182/1	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001414	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001416/0	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	18001815/0	2
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	18001849/0	2
Hepart AG	OPC Proanthocyanidine (Pi...	18401	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	19000364/0	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	19000433/0	2
hepart ag	Antioxidantien NAT Komple...	19901	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	20000144/0	1
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	42501	1
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	4
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49202	5
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49301	7
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	51902	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	52101	3
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	52201	2
Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55001	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55201	1
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55301	2
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55401	4
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55501	5
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	56001	2
Hepart AG	Isoflavone (H1025)	56701	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	67201	1
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	67301	2
Hepart AG	Antioxidantien NAT Komple...	67501	1
Hepart AG	Bioflavonoide Komplex (H1006)	68101	1
Hepart AG	OPC Proanthocyanidine (Pi...	70401	2
Hepart AG	Rhodiola (H1064)	70501	1
Hepart AG	Garcinia Cambogia (H1017)	7401	2
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	8901	2
Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	1
Hepart/ unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	20000179	1
Hepart/Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17000880/0	1
Hepart/Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001938/1	1
Hepart/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	15000877/1	1
Hepart/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/0	1
Hepart/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000376/0	1
Hepart/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000967	1
Hepart/Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256/3	2
Hepart/Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001639/0	1
Hepart/Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	20000805	1
Hepart/Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	20000836	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675/5	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675-4	2
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001937	1
Hepart	Glutathion (H1020)	15000478	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	150010145-6	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001038-2	2
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	150010391	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	15001045	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	15001045-6	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	150016740	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16000637-2	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	16000698-0	1
Hepart	Glutathion (H1020)	16000938/0	4
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	16000957	1
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	Antioxidantien NAT Komple...	16000965-0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000968	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000970	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	16000970-0	1
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	16001252	1
Hepart	Garcinia Cambogia (H1017)	16001252/1	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439-0	1
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644	1
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644/0	1
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644/1	3
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644/3	5
Hepart	Isoflavone (H1025)	16001644/4	3
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000202/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000204	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	170002040	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000205	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000206	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000206/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000208/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000250/0	4
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000251/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000253	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000253/0	2
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000254/0	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256/2	7
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256/3	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000257	3
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000257/0	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000257/1	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000260	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000264	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000264-0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17000265	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278/0	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278/2	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278/4	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278-0	1
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278-1	2
Hepart	Rhodiola (H1064)	17000278-2	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17000880	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17000880/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17000880-0	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17000914	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17001075/0	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	17001075-0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001654	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001654/0	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001750	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001750/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001751	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	17001751/0	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001754	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001755/0	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	17001756/0	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805	2
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805/0	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805/1	2
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805/2	2
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805/3	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	17001805/4	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	17001832	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	17001832/0	2
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1700257/1	2
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001110	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001110/0	5
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001181/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001182	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001386/1	2
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	18001386/2	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001413	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001414/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001415/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001417/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	18001418/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001814/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001816/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001817/0	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	18001818/0	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	19000216/1	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	19000258	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	19000258/1	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19000364/0	3
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	19000420/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19000433/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19000544/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	19000603	2
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	19000685/0	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	19000685/1	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001023/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001581	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	19001581/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001638/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001639/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001640/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001641	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	19001641/0	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	19002623	2
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	19002623/0	5
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	19002623/1	1
Hepart	Ginkgo Extrakt (H1024)	19002623/2	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20000144	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20000144/0	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	20000179/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000225/0	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20000805/0	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20000835/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20000836/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	20001639	1
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	20001639/0	3
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20001890/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	20001899/0	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	20002055/0	1
Hepart	Glutathion (H1020)	20002265	1
Hepart	Glutathion (H1020)	20002265/0	2
Hepart	Glutathion (H1020)	20002265/1	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	20002413	1
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	20002413/0	3
Hepart	Bioflavonoide Komplex (H1006)	20002413/1	6
Hepart	Vitamin B1 (H1101)	20002435/0	1
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	20002632	2
Hepart	OPC Proanthocyanidine (Pi...	20002632/4	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21000112/0	2
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000181	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000181/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000182/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000183	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21000183/0	2
Hepart	Isoflavone (H1025)	21000565	1
Hepart	Isoflavone (H1025)	21000565/1	2
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	21001518	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21001652	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21001652/0	2
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21001747	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21001747/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002012	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002012/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002013/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002014	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002014/0	1
Hepart	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	21002016	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	21002294/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	21002821/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	21002978	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	21002980	1
Hepart	Antioxidantien NAT Komple...	21003089/0	1
Hepart	Vitamine Komplex (H1100)	22001108/0	1
Phönix	Antioxidantien NAT Komple...	16000376	1
Purren Apotheke	Glutathion (H1020)	1254955501	1
Purren Apotheke	Isoflavone (H1025)	1314955701	1
Unisan 02.04.2016	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675/2	1
Unisan 02.04.2016	Isoflavone (H1025)	15000205/1	1
Unisan 02.04.2016	Antioxidantien NAT Komple...	15000874/0	2
Unisan 2.10.2015	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675/1	1
Unisan GmbH, 78465 K...	Antioxidantien NAT Komple...	52201	1
Unisan GmbH, 78465 K...	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55401	1
Unisan GmbH, 78465 K...	Antioxidantien NAT Komple...	67301	1
Unisan/Hepart AG	Isoflavone (H1025)	38801	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	48301	1
Unisan/Hepart AG	Vitamine Komplex (H1100)	49201	1
Unisan/Hepart AG	Vitamin B1 (H1101)	53301	1
Unisan/Hepart AG	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	8901	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...		3
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014009901	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1014025401	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	1034030904	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	11001	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	1105008901	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	1221007401	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1251019703	1
Unisan	Glutathion (H1020)	1254025703	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1281683901	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284019001	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284042501	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	1284648802	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komple...	14000042	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14000044	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000108	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000110	1
UNISAN	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14000110	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	1400042	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14000961	1
UNISAN	Antioxidantien NAT Komple...	14000961	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14000963	2
UNISAN	Antioxidantien NAT Komple...	14000963	3
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	14001112/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001589	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	1400159/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	14001590/1	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675	2
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	14001675/4	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14001847/0	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14001847/1	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14001848/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	14001851/0	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001934/0	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	14001938/0	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205/0	3
Unisan	Isoflavone (H1025)	15000205/3	1
unisan	Antioxidantien NAT Komple...	15000877	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	15000877/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	15000880	1
Unisan	Ginkgo Extrakt (H1024)	15001039/1	1
Unisan	Rhodiola (H1064)	15001045/8	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001275/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001276/0	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	15001277/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001620/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001622	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	15001622/0	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001666	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001666/0	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001667	2
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	15001672/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000376	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000378	1
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16000637	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	16000698	1
Unisan	Glutathion (H1020)	16000938	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	16000958/0	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	16000962	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000966	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000966/0	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000968/0	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000970	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	16000970/0	3
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	16001252/0	1
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439	2
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	16001439/0	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	1622977301	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	17000201	1
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	17000256	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	17000260	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	17000264	1
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	17000873	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	17001075	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	17001750	1
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	18401	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	1851	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	19901	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25101	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	25201	1
Unisan	Glutathion (H1020)	25703	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	30202	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	30903	3
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	30904	1
Unisan	Glutathion (H1020)	40201	3
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	42501	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49202	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49301	2
unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	49302	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	51901	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	51902	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	52001	2
unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55001	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55001	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55101	3
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55301	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55401	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55501	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	55601	2
Unisan	Garcinia Cambogia (H1017)	56601	1
Unisan	Isoflavone (H1025)	56701	2
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	67201	4
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	67501	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	67601	2
Unisan	Bioflavonoide Komplex (H1006)	68101	1
Unisan	Antioxidantien NAT Komple...	68201	4
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	68301	4
Unisan	OPC Proanthocyanidine (Pi...	70401	2
UNISAN	OPC Proanthocyanidine (Pi...	70401	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	74101	1
Unisan	Glutathion (H1020)	74901	3
UNISAN	Glutathion (H1020)	74901	1
UNISAN	Vitamin B1 (H1101)	75001	1
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77001	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	77201	3
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	8901	5
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	904006	1
Unisan	Calcium L-(+) -Lactat Kom...	956001	1
Unisan	Vitamin B1 (H1101)	977301	2
Unisan	Vitamine Komplex (H1100)	H110031	2

- 2292 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 1087 Chargen von 52 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die 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 II* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *HCK-Gruppe II* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	7460	0	20 776
Typ B	0	7573	56	14 815
Typ C	0	636	42	2292

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9296 %)	100,0000 % (> 99,9196 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8635 %)	99,2660 % (> 99,2266 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	93,8053 % (> 93,3628 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	38,00
80313	80313	0,00	32,71
80315	80315	0,00	39,70
80316	80316	0,00	33,48
80317	80317	0,00	41,02
80318	80318	0,00	34,87
80322	80322	0,00	39,55
80323	80323	0,00	43,25
80327	80327	0,00	43,03

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80329	80329	0,00	34,56
80337	80337	0,00	38,62
80342	80342	0,00	23,12
80345	80345	0,00	42,71
80346	80346	0,00	47,51
80349	80349	0,00	45,89
80352	80352	0,00	13,24
80380	80380	0,00	17,97
80390	80390	0,00	31,36
80391	80391	0,00	30,24
80392	80392	0,00	34,08
80398	80398	0,00	18,74
80404	80404	0,00	32,24
80405	80405	0,00	33,38
80411	80411	0,00	41,71
80419	80419	0,00	34,39
80422	80422	0,00	42,16
80430	80430	0,00	24,14
80431	80431	0,00	42,98
80432	80432	0,00	40,71
80469	80469	0,00	32,72
80473	80473	0,00	31,82
80476	80476	0,00	26,84
80477	80477	0,00	44,41
80479	80479	0,00	38,74
80485	80485	0,00	43,04
80486	80486	0,00	46,30
80487	80487	0,00	45,17
80490	80490	0,00	20,36
80492	80492	0,00	27,56
80504	80504	0,00	32,17
80505	80505	0,00	37,45
80506	80506	0,00	33,47
80507	80507	0,00	37,86
80508	80508	0,00	33,52
80509	80509	0,00	34,88
80521	80521	0,00	42,19
80522	80522	0,00	36,80
80525	80525	0,00	44,85
80526	80526	0,00	43,23
80527	80527	0,00	44,58
80529	80529	0,00	35,96
80566	80566	0,00	27,84
80583	80583	0,00	21,33
80607	80607	0,00	32,09
80609	80609	0,00	32,01
80613	80613	0,00	32,55
80616	80616	0,00	33,35
80618	80618	0,00	34,91
80619	80619	0,00	35,71
80621	80621	0,00	32,00
80624	80624	0,00	31,79
80632	80632	0,00	30,72
80636	80636	0,00	20,21
80637	80637	0,00	46,27
80638	80638	0,00	47,41

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80640	80640	0,00	47,00
80642	80642	0,00	45,76
80643	80643	0,00	45,94
80646	80646	0,00	45,78
80647	80647	0,00	47,18
80648	80648	0,00	45,58
80656	80656	0,00	30,76
80657	80657	0,00	29,94
80658	80658	0,00	29,45
80660	80660	0,00	23,83
80672	80672	0,00	31,74
80707	80707	0,00	47,33
80709	80709	0,00	45,84
80711	80711	0,00	44,33
80712	80712	0,00	47,05
80715	80715	0,00	45,50
80719	80719	0,00	40,09
80722	80722	0,00	44,80
80724	80724	0,00	45,12
80729	80729	0,00	46,95
80732	80732	0,00	44,62
80734	80734	0,00	46,53
80740	80740	0,00	44,00
80741	80741	0,00	46,84
80768	80768	0,00	39,21
80783	80783	0,00	35,45
80815	80815	0,00	39,17
80827	80827	0,00	47,06
80853	80853	0,00	28,77
80864	80864	0,00	17,91
80878	80878	0,00	34,38
80946	80946	0,00	25,13
80953	80953	0,00	39,52
80956	80956	0,00	16,92
80980	80980	0,00	43,58
80986	80986	0,00	28,12
80987	80987	0,00	27,10
80990	80990	0,00	41,97
81001	81001	0,00	18,35
81005	81005	0,00	31,70
81016	81016	0,00	41,32
81041	81041	0,00	28,63
81042	81042	0,00	28,25
81133	81133	0,00	17,46
81136	81136	0,00	30,13
81150	81150	0,00	28,77
81151	81151	0,00	77,00
81170	81170	0,00	75,68
81171	81171	0,00	43,28
81172	81172	0,00	50,43
81183	81183	0,00	42,45
81202	81202	0,00	22,54
81215	81215	0,00	19,83
81251	81251	0,00	31,80
81271	81271	0,00	43,38
81315	81315	0,00	25,30

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
81316	81316	0,00	28,33
81329	81329	0,00	36,02
81334	81334	0,00	66,66
81338	81338	0,00	42,46
81345	81345	0,00	35,73
81357	81357	0,00	29,87
81375	81375	0,00	32,94
81378	81378	0,00	25,05
81388	81388	0,00	33,16
81390	81390	0,00	16,57
81399	81399	0,00	39,86
81412	81412	0,00	21,08
81415	81415	0,00	41,87
81435	81435	0,00	26,42
81439	81439	0,00	34,32
81449	81449	0,00	20,64
81450	81450	0,00	21,42
81451	81451	0,00	11,46
81460	81460	0,00	23,15
81461	81461	0,00	27,68
81476	81476	0,00	28,97
81481	81481	0,00	23,53
81482	81482	0,00	36,07
81488	81488	0,00	29,37
81512	81512	0,00	29,18
81529	81529	0,00	24,64
81533	81533	0,00	36,39
81534	81534	0,00	29,50
81535	81535	0,00	35,47
81539	81539	0,00	36,28
81541	81541	0,00	25,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hefe (H1525)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006098-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hefe (H1525)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1525)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)* 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 (H1525)* 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)	32,98	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	34,03	—
PET Basis (H1503)	39,10	—
Aminomix NAC (H1002)	39,24	—
Coenzym Q10 (H1013)	42,76	—
α -Liponsäure (H1000)	48,04	—
Vitamin B1 (H1101)	49,13	—
Magen Komplex (H1120)	50,97	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)* 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 (H1525)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Hefe (H1525)	22002512	81469	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Hefe (H1525)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1525)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)* 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 (H1525)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81469	81469	0,00	34,03

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Histaminblock Komplex (H1117)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80896-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histaminblock Komplex (H1117)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Garcinia Cambogia (H1017)	19,50	—
Pathogene Komplex (H1803)	21,49	—
Kupfer (H1032)	22,06	—
Chaga (H1011)	30,42	—
Antibiose mite Komplex (H1113)	31,02	—
PET Basis (H1503)	35,35	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	37,07	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	38,11	—
PET Gelenke (H1501)	40,12	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	41,44	—
Aroma Orange (H1405)	46,41	—
Eisen (H1015)	46,81	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	47,05	—

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 Komplex (H1117)	16001078	80896	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histaminblock Komplex (H1117)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histaminblock Komplex (H1117)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	28 196
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	21,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kakao (H1521)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 10006306-2024-09-26
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kakao (H1521)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1521)	3	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)* 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 (H1521)* 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
Moringa (H1131)	25,10	—
PET Immunsystem (H1502)	28,11	—
PET Basis (H1503)	33,79	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	44,40	—
Vitamin C (H1104)	45,21	—
Kupfer (H1032)	47,29	—
PET Haut und Haare (H1504)	50,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)* 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 (H1521)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kakao (H1521)	23001438	81502	40	beim Lieferant
Hepart	Kakao (H1521)	24000472	81548	30	beim Lieferant
Hepart	Kakao (H1521)	24001271	81549	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 28 126 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kakao (H1521)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1521)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)* 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 (H1521)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	110	0	28 126
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Kakao (H1521)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9304 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81502	81502	0,00	25,20
81548	81548	0,00	25,10
81549	81549	0,00	28,11

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 80043-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	8	15	34

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
Eisen (H1015)	41,68	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	48,15	—
Vitamin C (H1104)	54,26	—

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
Hepart	Kalium (H1030)	21002001	81396	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 27 826 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 700 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.
- 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 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
Hepart	Kalium (H1030)	2100-1999-2000	81398	50
Hepart	Kalium (H1030)	23000438-439	81477	40

- 21 939 Spektren aus insgesamt 480 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 88 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.

- 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
Fagron	Kalium (H1030)	39301	1
HCK	Kalium (H1030)	15000597-1	1
HCK	Kalium (H1030)	15000599	1
Hepart / Unisan	Kalium (H1030)	160016460	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124028903	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	1124944201	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
Hepart AG	Kalium (H1030)	39301	1
Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Hepart	Kalium (H1030)	15000598	1
Hepart	Kalium (H1030)	15000598-3	1
Hepart	Kalium (H1030)	15000599/1	1
Hepart	Kalium (H1030)	16001645	1
Hepart	Kalium (H1030)	16001645/0	2
Hepart	Kalium (H1030)	16001646	1
Hepart	Kalium (H1030)	16001647	1
Hepart	Kalium (H1030)	16001647/0	2
Hepart	Kalium (H1030)	19000026/0	3
Hepart	Kalium (H1030)	19000027	1
Hepart	Kalium (H1030)	19000027/0	7
Hepart	Kalium (H1030)	19000028	1
Hepart	Kalium (H1030)	19000028/0	6
Hepart	Kalium (H1030)	20001173	1
Hepart	Kalium (H1030)	20001173/0	2
Hepart	Kalium (H1030)	20001174/0	1
Hepart	Kalium (H1030)	21001999/0	1
Unisan/Hepart AG	Kalium (H1030)	39302	1
Unisan	Kalium (H1030)	1124944201	1
Unisan	Kalium (H1030)	130328001	3
Unisan	Kalium (H1030)	15000597/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000597/1	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000598	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000599	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000599/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	15000600	2
Unisan	Kalium (H1030)	288903	1
Unisan	Kalium (H1030)	28903	1
Unisan	Kalium (H1030)	39301	8
Unisan	Kalium (H1030)	39302	1
Unisan	Kalium (H1030)	69201	3
UNISAN	Kalium (H1030)	69201	1
Unisan	Kalium (H1030)	69301	3
Unisan	Kalium (H1030)	69401	1
Unisan	Kalium (H1030)	69401/0	1
Unisan	Kalium (H1030)	944201	3

- 2882 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1423 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	27 826
Typ B	0	700	0	21 939
Typ C	0	85	3	2882

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8654 %)	100,0000 % (> 99,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8251 %)	96,5909 % (> 93,1818 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	38,84
80571	80571	0,00	47,11
80574	80574	0,00	48,07
80576	80576	0,00	48,95
80578	80578	0,00	48,23
80868	80868	0,00	49,13
81154	81154	0,00	43,48
81396	81396	0,00	48,91

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006064-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515); Karotte (H1513); Rote Bete (H1515)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1513)/Rote Bete (H1515)	5	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)* 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 (H1513)/Rote Bete (H1515)* 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)	11,22	—
Grünkohl (H1126)	21,90	—
Glutathion (H1020)	21,92	—
Orthocolon Komplex (H1800)	26,51	—
Kohlmix (H1514)	27,43	—
Eibisch Extrakt (H1439)	27,64	—
L-Arginin (H1036)	27,90	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	28,95	—
Artischocke Extrakt (H1440)	29,34	—
Vitamin B1 (H1101)	30,21	—
Rhodiola (H1064)	31,48	—
Brokkoli (H1512)	31,49	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	33,69	—
Baobab (H1410)	35,48	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	36,98	—
Wacholder (H1112)	38,61	—
Detox Komplex (H1111)	38,66	—
Cranberry (H1519)	39,20	—
Granatapfel (H1409)	39,41	—
Coenzym Q10 (H1013)	39,66	—
Ginseng (H1018)	45,20	—
Eisen (H1015)	48,12	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)* 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 (H1513)/Rote Bete (H1515)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Karotte (H1513)	21002986	81455	40	beim Lieferant
Hepart	Karotte (H1513)	23001855	81499	40	beim Lieferant
Hepart	Karotte (H1513)	23002234	81521	40	beim Lieferant
Hepart	Rote Bete (H1515)	23000557	81475	40	beim Lieferant
Hepart	Rote Bete (H1515)	24000573	81538	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 28 036 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1513)/Rote Bete (H1515)*.
- 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.

- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)* 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 (H1513)/Rote Bete (H1515)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	28 036
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9300 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81455	81455	0,00	29,00
81475	81475	0,00	21,90
81499	81499	0,00	26,90
81521	81521	0,00	24,73
81538	81538	0,00	26,85

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Koffein Guarana Extrakt (H1425)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10002191-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden 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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	15,16	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	27,44	—
Vitamine Komplex (H1100)	30,05	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	31,70	—
Coenzym Q10 (H1013)	34,43	—
Silymarin (H1071)	39,99	—
L-Arginin (H1036)	42,97	—
Glutathion (H1020)	50,05	—

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 Extrakt (...)	19000247/0	81212	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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
Typ A	0	40	0	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81212	81212	0,00	29,22

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kokos (H1522)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 10006010-2024-09-26
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Kokos (H1522)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1522)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)* 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 (H1522)* 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
Glutathion (H1020)	13,51	—
Vitamin E NAT (H1107)	15,25	—
Coenzym Q10 (H1013)	19,80	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	22,08	—
Aminomix NAC (H1002)	26,47	—
Aroma Orange (H1405)	31,09	—
Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	37,81	—
Isoflavone (H1025)	41,04	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	41,28	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	41,67	—
Garcinia Cambogia (H1017)	42,69	—
Ginseng (H1018)	44,32	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	46,01	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	46,52	—
Ingwer Extrakt (H1437)	49,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)* 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 (H1522)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kokos (H1522)	21002574	81448	40	beim Lieferant
Hepart	Kokos (H1522)	23000228	81463	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kokos (H1522)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1522)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)* 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 (H1522)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81448	81448	0,00	24,04
81463	81463	0,00	26,12

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kollagenpeptide-MTC (H1125)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006002-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kollagenpeptide-MTC (H1125)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Kollagenpeptide-MTC (H1125)	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* 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 *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* 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)	26,00	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	30,81	—
Aminomix NAC (H1002)	36,00	—
PET Haut und Haare (H1504)	42,04	—
L-Glutamin (H1043)	48,65	—
Vitamin E NAT (H1107)	52,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* 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 *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kollagenpeptide-MTC (H1125)	21001193	81432	40	beim Lieferant
Hepart	Kollagenpeptide-MTC (H1125)	22002703	81496	40	beim Lieferant
Hepart	Kollagenpeptide-MTC (H1125)	23002071	81510	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Kollagenpeptide-MTC (H1125)*.
- 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	Kollagenpeptide-MTC (H1125)	24001329/0	81552	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Kollagenpeptide-MTC (H1125)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet.

Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 116
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81432	81432	0,00	31,73
81496	81496	0,00	31,92
81510	81510	0,00	30,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Konjak Glucomannan (H1530)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006305-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Konjak Glucomannan (H1530)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Konjak Glucomannan (H1530)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)* 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 *Konjak Glucomannan (H1530)* 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)	9,63	—
Lycopen (H1058)	19,36	—
Safran Griffel (H1434)	19,42	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	20,54	—
Selenhefe (H1068)	25,04	—
Enzian Extrakt (H1438)	25,88	—
Zink (H1110)	28,01	—
Vitamin B12 (H1102)	28,56	—
Selen (H1067)	29,11	—
Flohsamenschalen (H1527)	31,37	—
Guar-Granulat (H1023)	31,99	—
Eibisch Extrakt (H1439)	32,63	—
L-Arginin (H1036)	33,67	—
Vitamin B1 (H1101)	34,07	—
Ashwagandha (H1132)	35,20	—
Vitamin D3 (H1105)	36,19	—
Silicium (H1070)	36,79	—
Artischocke Extrakt (H1440)	38,40	—
Coenzym Q10 (H1013)	38,40	—
Rhodiola (H1064)	39,82	—
Bor (H1005)	40,12	—
Biotin (H1007)	41,63	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	42,90	—
Baobab (H1410)	43,13	—
Magnesium (H1060)	43,19	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	44,06	—
Chrom (H1012)	44,33	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	45,56	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	45,59	—
Granatapfel (H1409)	49,11	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	50,53	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)* 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 *Konjak Glucomannan (H1530)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Konjak Glucomannan (H1530)	23001630	81501	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Konjak Glucomannan (H1530)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Konjak Glucomannan (H1530)*.

- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Konjak Glucomannan (H1530)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81501	81501	0,00	9,63

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 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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 80149-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	6	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
Vitamine Komplex (H1100)	29,26	—
Aroma Orange (H1405)	44,38	—
L-Carnitin (H1038)	50,32	—

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
Hepart	Kreatin (H1031)	24000700	81543	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 27 956 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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)	15000749/1	1
HCK	Kreatin (H1031)	15000749-2	1
HCK	Kreatin (H1031)	17001177	2
Hepart AG	Kreatin (H1031)	15000749	1
Purren Apotheke	Kreatin (H1031)	965201	1
Unisan GmbH, 78465 K...	Kreatin (H1031)	1830025003	1
Unisan	Kreatin (H1031)	15000750	1
Unisan	Kreatin (H1031)	15000750/0	1
Unisan	Kreatin (H1031)	25003	2

- 2959 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1451 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	27 956
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	11	0	2959

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8549 %)	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	47,13
80441	80441	0,00	54,76
80627	80627	0,00	44,20
80628	80628	0,00	49,93
81295	81295	0,00	52,83
81543	81543	0,00	52,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Kürbiskernprotein (H1509)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006065-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kürbiskernprotein (H1509)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1509)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)* 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 (H1509)* 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
Aminomix NAC (H1002)	14,41	—
L-Glutamin (H1043)	28,04	—
L-Carnitin (H1038)	28,46	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	29,33	—
Coenzym Q10 (H1013)	32,69	—
Isoflavone (H1025)	37,98	—
Vitamin B1 (H1101)	40,62	—
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)	46,11	—
Amino V Komplex (H1400)	47,62	—
Glutathion (H1020)	48,88	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)* 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 (H1509)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Kürbiskernprotein (H1509)	22002186	81456	40	beim Lieferant
Hepart	Kürbiskernprotein (H1509)	23002724	81532	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1509)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)* 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 (H1509)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (H1509)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81456	81456	0,00	21,12
81532	81532	0,00	34,13

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Arginin (H1036)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80026-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Arginin (H1036); Arginin (H1036)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	9	24

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)	39,46	—
Aminomix NAC (H1002)	45,55	—
Vitamin B1 (H1101)	46,54	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	47,13	—
Orthocolon Komplex (H1800)	48,84	—
Coenzym Q10 (H1013)	52,17	—

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 53 845 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.
- 27986 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Arginin (H1036).
- 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	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)	22002215	81457	40
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000950	80808	40

- 22239 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 68 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Arginin (H1036).
- 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
Fagron	L-Arginin (H1036)	1324044301	1
HCK	L-Arginin (H1036)	14000563/2	1
HCK	L-Arginin (H1036)	14000564	1
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Arginin (H1036)	52401	2
Hepart AG/Unisan	L-Arginin (H1036)	19000626	1
Hepart AG/Unisan	L-Arginin (H1036)	19000626/0	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	L-Arginin (H1036)	66501	1
Hepart	L-Arginin (H1036)	16000950/0	1
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000877	1
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	4
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000878/1	2
Hepart	L-Arginin (H1036)	17000878-0	1
Hepart	L-Arginin (H1036)	18001443/0	3
Hepart	L-Arginin (H1036)	19000626	2
Hepart	L-Arginin (H1036)	19000626/0	4
Hepart	L-Arginin (H1036)	19000689/0	2
Unisan/Hepart AG	L-Arginin (H1036)	1324044301	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	1324950601	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)	16000949/0	2
Unisan	L-Arginin (H1036)	17000877	3
Unisan	L-Arginin (H1036)	27802	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	44301	2
unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	52401	1
Unisan	L-Arginin (H1036)	66501	5
UNISAN	L-Arginin (H1036)	66501	1

- 2902 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1436 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	250	0	27 986
Typ B	0	400	0	22 239
Typ C	0	67	1	2902

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8656 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	98,5294 % (> 94,1176 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80373	80373	0,00	52,97
80807	80807	0,00	46,18
80867	80867	0,00	40,04
80876	80876	0,00	41,84
81113	81113	0,00	41,00
81371	81371	0,00	50,31

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Carnitin (H1038)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80013-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnitin (H1038); Carnitin (H1038)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	10	10	39

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
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	18,12	—
Koffein Guarana Extrakt (H1425)	23,72	—
Coenzym Q10 (H1013)	23,91	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	24,35	—
Vitamin B1 (H1101)	26,03	—
Silymarin (H1071)	27,17	—
Orthocolon Komplex (H1800)	27,28	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	29,14	—
Sonnenblumenkernprotein (H1511)	33,09	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	33,25	—
L-Arginin (H1036)	34,18	—
Aroma Orange (H1405)	37,51	—
Vitamine Komplex (H1100)	38,86	—
Aminomix NAC (H1002)	39,41	—
Glutathion (H1020)	43,16	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	44,12	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	45,54	—
Rhodiola (H1064)	47,20	—
Kürbiskernprotein (H1509)	48,89	—
Isoflavone (H1025)	48,98	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	49,20	—

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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
Hepart	L-Carnitin (H1038)	23000597	81472	40	beim Lieferant
Hepart	L-Carnitin (H1038)	23000596	81487	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 27 776 Spektren aus insgesamt 561 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

- 22 199 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 101 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Carnitin (H1038).
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 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)	1500003-0	1
HCK	L-Carnitin (H1038)	15000053-2	2
HCK	L-Carnitin (H1038)	15000054-0	4
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Carnitin (H1038)	26020	2
Hepart AG/Unisan	L-Carnitin (H1038)	18000538/0	1
Hepart AG/Unisan	L-Carnitin (H1038)	18000539/0	1
Hepart AG/Unisan	L-Carnitin (H1038)	20001491/0	1
Hepart AG/Unisan	L-Carnitin (H1038)	20001492/0	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	1184026001	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605300	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	130605301	2
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)	26001	1
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	26010	3
Hepart AG	L-Carnitin (H1038)	480g	1
Hepart/Unisan	L-Carnitin (H1038)	20001491/0	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000052	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	15000054/1	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	160000453	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000450-1	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000451/0	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453/0	3
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000453-0	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	160004531	3
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000454	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	16000454/0	5
Hepart	L-Carnitin (H1038)	18000538/0	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	20001491	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	20001491/0	1
Hepart	L-Carnitin (H1038)	20001560/0	2
Hepart	L-Carnitin (H1038)	20001691/0	1
Unisan 2.10.2015	L-Carnitin (H1038)	15000052/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)		2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184026020	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Carnitin (H1038)	1184965901	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130326002	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300	4
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605300	3
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605300/3	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605301	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	130605302	2
UNISAN	L-Carnitin (H1038)	130605302	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000052	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053/0	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000053/3	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000054	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	15000054/0	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	150000540	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	16000450	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	16000451	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	18000539/0	1
unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	1
Unisan	L-Carnitin (H1038)	26010	2
Unisan	L-Carnitin (H1038)	965901	1
Unsan	L-Carnitin (H1038)	16000450	1

- 2869 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1416 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	27 776
Typ B	0	440	0	22 199
Typ C	0	97	4	2869

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8656 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8245 %)	96,0396 % (> 93,0693 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80344	80344	0,00	23,72
80371	80371	0,00	39,26
80483	80483	0,00	33,09
80557	80557	0,00	33,48
80559	80559	0,00	34,60
80787	80787	0,00	35,30
81045	81045	0,00	33,25
81350	81350	0,00	34,95
81472	81472	0,00	32,40
81487	81487	0,00	24,12

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Carnosin (H1041)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80153-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Carnosin (H1041); Carnosin (H1041)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	45,40	–

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 53 845 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.
- 28 096 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die HiperScan GmbH aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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)	1813979202	1
HCK	L-Carnosin (H1041)	74801/4	1
HCK	L-Carnosin (H1041)	74801-4	1
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812045901	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	1812979202	1
Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
Hepart	L-Carnosin (H1041)	18001109/0	1
Hepart	L-Carnosin (H1041)	74801-8	1
Purren Apotheke	L-Carnosin (H1041)	1813979202	1
Unisan/Hepart AG	L-Carnosin (H1041)	45901	1
UNISAN	L-Carnosin (H1041)	74801	1

- 2958 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1451 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	28 096
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	12	0	2958

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9302 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8521 %)	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	86,50
80452	80452	0,00	80,99
80655	80655	0,00	84,31

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

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Leaky Gut Komplex (H1802)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81039-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Leaky Gut Komplex (H1802)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	3	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)	10,85	—
Coenzym Q10 (H1013)	16,51	—
Aroma Orange (H1405)	17,06	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	17,91	—
Glutathion (H1020)	19,40	—
Vitamin E NAT (H1107)	23,48	—
Aminomix NAC (H1002)	25,81	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	27,26	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	28,78	—
Ingwer Extrakt (H1437)	30,65	—
PET Gelenke (H1501)	31,51	—
L-Glutamin (H1043)	35,92	—
Wacholder (H1112)	38,59	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	38,94	—
Vitamin B1 (H1101)	39,21	—
Baobab (H1410)	40,01	—
Detox Komplex (H1111)	40,42	—
Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	40,96	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	42,15	—
Silicium (H1070)	43,49	—
Bor (H1005)	44,34	—
Garcinia Cambogia (H1017)	44,42	—
Isoflavone (H1025)	47,18	—
Safran Griffel (H1434)	47,28	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	47,65	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	49,00	—
Orthocolon Komplex (H1800)	49,05	—
Lycopene (H1058)	49,10	—
L-Arginin (H1036)	49,97	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	50,51	—

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 Komplex (H1802)	18000638	81039	40	beim Lieferant
Hepart	Leaky Gut Komplex (H1802)	20001259/0	81270	40	beim Lieferant
Hepart	Leaky Gut Komplex (H1802)	22000099	81417	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leaky Gut Komplex (H1802)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	28,78
81270	81270	0,00	18,47
81417	81417	0,00	18,37

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Leber Niere Komplex (H1801)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	81036-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Leber Niere Komplex (H1801)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	30,74	—
Taurin (H1084)	74,22	—

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 Komplex (H1801)	18000635	81036	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leber Niere Komplex (H1801)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	40	0	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Leber Niere Komplex (H1801)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	30,74

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Glutamin (H1043)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80089-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Glutamin (H1043); Glutamin (H1043)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	7	8	25

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)	36,22	—
PET Haut und Haare (H1504)	38,45	—
Aminomix NAC (H1002)	40,64	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	41,55	—
Coenzym Q10 (H1013)	41,88	—
PET Gelenke (H1501)	43,30	—
Vitamin E NAT (H1107)	43,79	—
Kürbiskernprotein (H1509)	51,70	—

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
Hepart	L-Glutamin (H1043)	22000156-157-158	81410	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 27 916 Spektren aus insgesamt 564 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 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

- 22 309 Spektren aus insgesamt 487 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 61 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Glutamin (H1043).
- 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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
HCK	L-Glutamin (H1043)	15000017/1	1
HCK	L-Glutamin (H1043)	16000941	2
Hepart / Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000942	1
Hepart ag/Unisan	L-Glutamin (H1043)	20001001	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, 27.03.19	L-Glutamin (H1043)	17000901/0	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	15000018-2	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000940/1	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000942/0	3
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16000942-0	2
Hepart	L-Glutamin (H1043)	16001349/0	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000901	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	17000901/1	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	19000531	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	19000531/0	2
Hepart	L-Glutamin (H1043)	20001001	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	20001001/0	1
Hepart	L-Glutamin (H1043)	200010011	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	L-Glutamin (H1043)	26904	1
Unisan/Hepart AG	L-Glutamin (H1043)	26901	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)		1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	15000017/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000018	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	15000018/0	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000940	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000940/0	3
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000941	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	16000942	3
Unisan	L-Glutamin (H1043)	1814026901	5
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26903	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	26904	1
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501	8
UNISAN	L-Glutamin (H1043)	61501	2
Unisan	L-Glutamin (H1043)	61501/4	1

- 2909 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1432 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	27 916
Typ B	0	330	0	22 309
Typ C	0	57	4	2909

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8657 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8270 %)	93,4426 % (> 88,5246 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	36,22
80551	80551	0,00	40,26
80552	80552	0,00	38,45
80802	80802	0,00	44,71
81263	81263	0,00	46,26
81264	81264	0,00	44,14
81410	81410	0,00	45,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Isoleucin (H1045)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80134-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Isoleucin (H1045); Isoleucin (H1045)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	5	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-Leucin (H1046)	18,89	—
L-Valin (H1056)	21,42	—

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 (H1045)	066301	80368	40	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	14001772	80498	60	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001641	80678	60	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001640	80679	60	beim Lieferant
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	23000368	81485	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 27 976 Spektren aus insgesamt 566 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-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

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 AG, CH-8280 K...	L-Isoleucin (H1045)	1804968701	1
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Isoleucin (H1045)	66301	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	15001640/2	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	15001641	1
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	1805027701	2
Hepart AG	L-Isoleucin (H1045)	66301	1
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	150001640-2	1
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001640-2	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	15001641-0	2
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	17000900	1
Hepart	L-Isoleucin (H1045)	17000900/0	2
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	15001640	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	1805968701	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	27701	1
Unisan	L-Isoleucin (H1045)	66301	2

- 2946 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1446 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	27 976
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	18	6	2946

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8364 %)	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- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80368	80368	0,00	32,36
80498	80498	0,00	32,49
80678	80678	0,00	32,74
80679	80679	0,00	28,92
81485	81485	0,00	43,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Leucin (H1046)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80150-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Leucin (H1046); Leucin (H1046)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	4	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)	38,27	–
L-Valin (H1056)	45,74	–

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
Hepart	L-Leucin (H1046)	22001194	81428	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Leucin (H1046). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 28 046 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die HiperScan GmbH aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 140 Spektren von 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

- 22 499 Spektren aus insgesamt 492 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 AG, CH-8280 K...	L-Leucin (H1046)	52601	2
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	15000283/1	1
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	18001305/0	2
Hepart AG	L-Leucin (H1046)	1809994101	1
Hepart	L-Leucin (H1046)	15000283	1
Hepart	L-Leucin (H1046)	18001305	1
Purren Apotheke	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Unisan/Hepart AG	L-Leucin (H1046)	52601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283/0	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	15000283/1	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	1809965101	1
Unisan	L-Leucin (H1046)	52601	1

- 2953 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1450 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Leucin (H1046)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	190	0	28 046
Typ B	0	140	0	22 499
Typ C	0	14	3	2953

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8665 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8429 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80333	80333	0,00	44,07
80410	80410	0,00	50,93
81362	81362	0,00	49,91
81428	81428	0,00	57,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 80151-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	8	4	24

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
Antibiose forte Komplex (H1115)	47,42	—
L-Carnosin (H1041)	47,73	—
Glycin (H1021)	52,36	—

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
Hepart	L-Lysin (H1047)	22000055	81413	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Lysin (H1047). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 27 806 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Lysin (H1047).
- 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	L-Lysin (H1047)	16001503/0	80848	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	19001154	81208	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	20000950	81268	40
Hepart	L-Lysin (H1047)	23000775	81491	40

- 22 479 Spektren aus insgesamt 491 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 47 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Lysin (H1047).
- 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
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	L-Lysin (H1047)	18001389	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	L-Lysin (H1047)	18001389/2	1
HCK	L-Lysin (H1047)	14000944/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
HCK	L-Lysin (H1047)	15000372	1
HCK	L-Lysin (H1047)	15000372/0	2
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Lysin (H1047)	1800955002	1
Hepart ag/Unisan	L-Lysin (H1047)	19001154	2
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	15000372/2	1
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001395/1	3
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001503/0	2
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	16001503/1	1
Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Hepart	L-Lysin (H1047)		1
Hepart	L-Lysin (H1047)	15000372-1	2
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001395	4
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001395/1	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001503	2
Hepart	L-Lysin (H1047)	16001503/0	2
Hepart	L-Lysin (H1047)	18001389/0	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	19001154	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	19001154/0	4
Hepart	L-Lysin (H1047)	19001154/1	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	1900154/1	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	20000950	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	20000950/0	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	20000950/2	1
Hepart	L-Lysin (H1047)	21001735/0	1
Unisan/Hepart AG	L-Lysin (H1047)	65401	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	14000944	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	15000372/0	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	1800017302	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	1801028801	1
Unisan	L-Lysin (H1047)	65401/4	1

- 2923 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1432 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Lysin (H1047)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	27 806
Typ B	0	160	0	22 479
Typ C	0	45	2	2923

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Lysin (H1047)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8664 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8288 %)	95,7447 % (> 89,3617 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	49,33
80360	80360	0,00	60,03
80453	80453	0,00	51,23
80458	80458	0,00	50,14
80468	80468	0,00	61,30
80562	80562	0,00	58,71
80847	80847	0,00	70,22
81131	81131	0,00	65,36
81376	81376	0,00	47,42
81413	81413	0,00	68,94

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Ornithin (H1048)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80175-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Ornithin (H1048); Ornithin (H1048)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-Ornithin (H1048) werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	2	12

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)	25,97	—
L-Tyrosin (H1054)	47,03	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	63,92	—

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 53 845 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.

- 27 926 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin (H1048)*.
- 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-Ornithin (H1048)	15001364(F2)	80668	60
Hepart	L-Ornithin (H1048)	23001728	81505	40

- 22 539 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 22 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin (H1048)*.
- 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	L-Ornithin (H1048)	15000004-3	1
Hepart / Unisan	L-Ornithin (H1048)	15000004	2
Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	16000935/1	1
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935/0	2
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935/1	1
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935/2	1
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935/3	2
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935/4	1
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935-0	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	L-Ornithin (H1048)	16000935-2	2
Purren Apotheke	L-Ornithin (H1048)	1817979301	1
Unisan/Hepart AG	L-Ornithin (H1048)	27001	2
Unisan	L-Ornithin (H1048)	16000935/0	1
Unisan	L-Ornithin (H1048)	1816979301	1
Unisan	L-Ornithin (H1048)	979301	2

- 2948 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1447 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin (H1048)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Ornithin (H1048)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	27 926
Typ B	0	100	0	22 539
Typ C	0	16	6	2948

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Ornithin (H1048)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8671 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8379 %)	72,7273 % (> 59,0909 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80629	80629	0,00	77,86
80667	80667	0,00	75,33
80669	80669	0,00	79,81
80811	80811	0,00	66,64
81321	81321	0,00	72,53
81366	81366	0,00	63,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Phenylalanin (H1049)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80090-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin (H1049); Phenylalanin (H1049)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	25,51	–

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 (H1049)	074401	80400	40	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	16001096	80852	40	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	19000779	81167	40	beim Lieferant
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	21001354	81359	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 066 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht 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 *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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 27 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 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 AG	L-Phenylalanin (H1049)	17000876/0	1
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	17000876/1	1
Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	74401/1	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	16001096	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	16001096-1	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	17000876	1
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	17000876/1	3
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	170008760	3
Hepart	L-Phenylalanin (H1049)	19000779	1
Unisan/Hepart AG	L-Phenylalanin (H1049)	1828025009	1
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	16001096	2
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	25009	7
Unisan	L-Phenylalanin (H1049)	74401/0	1

- 2943 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1448 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Phenylalanin (H1049)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	170	0	28 066
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	18	9	2943

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8347 %)	66,6667 % (> 55,5556 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	41,42
80852	80852	0,00	41,05
81167	81167	0,00	41,01
81359	81359	0,00	47,97

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Threonin (H1052)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80107-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Threonin (H1052); Threonin (H1052)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	48,68	–

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 53 845 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.
- 28 136 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-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

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 25 Spektren von 11 *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)	14001718/9	1
HCK	L-Threonin (H1052)	14001718-4	2
HCK	L-Threonin (H1052)	14001718-5	2
Hepart AG	L-Threonin (H1052)	1700875/5	1
Hepart AG	L-Threonin (H1052)	25708	3
Hepart/Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/3	1
Hepart/Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/9	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718-6	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718-7	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	14001718-9	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	17000875	1
Hepart	L-Threonin (H1052)	17000875/1	1
Purren Apotheke	L-Threonin (H1052)	1833014901	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718	2
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	L-Threonin (H1052)	14001718/7	1
unisan	L-Threonin (H1052)	25708	1
Unisan	L-Threonin (H1052)	25708	1
UNISAN	L-Threonin (H1052)	25708	1

- 2945 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1444 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Threonin (H1052)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	28 136
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	19	6	2945

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9305 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8358 %)	76,0000 % (> 64,0000 %)

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
80496	80496	0,00	55,77
81018	81018	0,00	59,13

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Tryptophan (H1053)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80127-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Tryptophan (H1053); Tryptophan (H1053)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-Tryptophan (H1053) werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	30

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)	31,19	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	63,31	—

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 (H1053)	074501	80401	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	15000441	80581	60	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001394	80845	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001404	80846	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	20001589	81284	40	beim Lieferant
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	21001643	81379	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 27 966 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-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

- 22 539 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 64 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.
- 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
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)	15000441-2	1
HCK	L-Tryptophan (H1053)	15000443	2
HCK	L-Tryptophan (H1053)	15000443-0	2
HCK	L-Tryptophan (H1053)	15000443-1	2
HCK	L-Tryptophan (H1053)	16001404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG, CH-8280 K...	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
Hepart ag/Unisan	L-Tryptophan (H1053)	19001101/0	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	160001404/3	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	16001394/2	1
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	16001404/3	3
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	1824027901	2
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	4
Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27902	1
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)	16001394/0	3
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001394/2	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001404-0	5
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	16001404-1	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	19001101	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	19001101/0	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	20001589/0	1
Hepart	L-Tryptophan (H1053)	9001101/01	1
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	1825950001	1
Purren Apotheke	L-Tryptophan (H1053)	978501	1
Unisan/Hepart AG	L-Tryptophan (H1053)	27901	1
unisan	L-Tryptophan (H1053)		1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	150000441	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000441/4	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000443	2
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	15000443/0	1
Unisan	L-Tryptophan (H1053)	1824950001	2
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)	950001	1

- 2906 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1428 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Tryptophan (H1053)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	27 966
Typ B	0	100	0	22 539
Typ C	0	47	17	2906

Die Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8671 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8267 %)	73,4375 % (> 68,7500 %)

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-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80401	80401	0,00	33,45
80581	80581	0,00	45,36
80845	80845	0,00	63,31
80846	80846	0,00	57,87
81284	81284	0,00	50,07
81379	81379	0,00	66,53

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Tyrosin (H1054)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80121-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Tyrosin (H1054); Tyrosin (H1054)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	2	11

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)	63,97	–

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 53 845 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.
- 28 036 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- 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-Tyrosin (H1054)	20000220	81267	40
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	23001739	81506	40

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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.

- 25 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)*.
- 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-Tyrosin (H1054)	1380	1
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	15001380/0	2
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	29502	1
Hepart AG	L-Tyrosin (H1054)	74601	1
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	15001380-1	5
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	15001380-4	2
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	18000412/0	2
Hepart	L-Tyrosin (H1054)	20000220	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29501	3
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	29502	4
UNISAN	L-Tyrosin (H1054)	74601	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	74601/3	1
Unisan	L-Tyrosin (H1054)	979102	1

- 2945 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1449 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (*H1054*) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Tyrosin (*H1054*) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	28 036
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	17	8	2945

Die Substanz/Substanzgruppe L-Tyrosin (*H1054*) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9300 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8358 %)	68,0000 % (> 56,0000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80386	80386	0,00	91,66
80704	80704	0,00	96,00
81050	81050	0,00	92,36

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006135-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1510)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)* 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 (H1510)* 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)	21,46	—
Aminomix NAC (H1002)	22,53	—
Amino V Komplex (H1400)	22,68	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	27,16	—
L-Glutamin (H1043)	42,38	—
Erbsenprotein BCAA Komplex (H1507)	50,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)* 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 (H1510)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Lupinenprotein BCAA Kompl...	23000731	81484	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1510)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)* 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 (H1510)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81484	81484	0,00	24,03

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	L-Valin (H1056)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80145-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Valin (H1056); Valin (H1056)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056) werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	4	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-Leucin (H1046)	55,60	—

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
Hepart	L-Valin (H1056)	21002275	81401	50	beim Lieferant
Hepart	L-Valin (H1056)	23000774	81494	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Valin (H1056). Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 28 046 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

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

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

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

- 60 Spektren von 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

- 22579 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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)	15001436-1	1
HCK	L-Valin (H1056)	7016659	1
Hepart AG	L-Valin (H1056)		1
Hepart AG	L-Valin (H1056)	15001436	1
Hepart AG	L-Valin (H1056)	16001380/0	1
Hepart AG	L-Valin (H1056)	16001380/2	1
Hepart AG	L-Valin (H1056)	1807025012	1
Purren Apotheke	L-Valin (H1056)	1807936701	1
Unisan	L-Valin (H1056)	15001436	2
Unisan	L-Valin (H1056)	15001436/1	1
Unisan	L-Valin (H1056)	1807961101	2
Unisan	L-Valin (H1056)	25012	2

- 2955 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1449 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-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	190	0	28 046
Typ B	0	55	5	22 579
Typ C	0	14	1	2955

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 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8684 %)	91,6667 % (> 86,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8458 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80520	80520	0,00	74,15
80844	80844	0,00	64,53
81401	81401	0,00	60,13
81494	81494	0,00	64,75

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magen Komplex (H1120)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80666-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magen Komplex (H1120)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	25,14	—
PET Basis (H1503)	30,46	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	36,32	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	42,63	—
L-Carnitin (H1038)	43,59	—
Coenzym Q10 (H1013)	43,85	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	44,11	—
a-Liponsäure (H1000)	45,40	—
Hanfprotein (H1406)	50,80	—

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 (H1120)	15001350	80666	60	beim Lieferant
Hepart	Magen Komplex (H1120)	16001138	80888	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 28 136 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magen Komplex (H1120)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	28 136
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1120)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9305 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	25,14
80888	80888	0,00	36,32

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80061-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden 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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	39	85

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)	29,77	–
Garcinia Cambogia (H1017)	39,58	–
Coenzym Q10 (H1013)	54,05	–

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 JK Komplex...	072701	80387	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	072901	80388	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	072801	80389	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	072901	80701	60	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	15000526	80766	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000455	81029	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 27 616 Spektren aus insgesamt 559 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 1810 Spektren von 39 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 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
Hepart	Magnesium (H1060)	16000265	80774	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000272	80775	60
Hepart	Magnesium (H1060)	16000266	80776	60

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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	Magnesium (H1060)	210020-27-28-29-30	81397	50
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	15000525	80673	60
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000870	80932	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000871	80933	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000869	80934	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000456	81030	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000457	81031	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000484	81032	40
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	21000245-376	81352	40

- 20 829 Spektren aus insgesamt 456 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 193 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060)* / *Spurenelemente JK Komplex (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 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	Spurenelemente JK Komplex...	15000526/0	1
HCK	Magnesium (H1060)	14001893/0	2
HCK	Spurenelemente JK Komplex...	15000526-1	1
HCK	Spurenelemente JK Komplex...	15000527-0	1
HCK	Magnesium (H1060)	16000265-0	2
HCK	Magnesium (H1060)	16000272	1
Hepart / Unisan	Magnesium (H1060)	19001560	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Magnesium (H1060)	1134043601	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Magnesium (H1060)	1134973501	2
Hepart AG, CH-8280 K...	Magnesium (H1060)	43602	1
Hepart AG/Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	18000484/0	1
Hepart AG/Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	18000484/1	1
Hepart AG/Unisan	Magnesium (H1060)	18000951/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG/Unisan	Magnesium (H1060)	19001558/0	1
Hepart AG/Unisan	Magnesium (H1060)	19001561/0	2
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	1026011701	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	1134973501	5
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	11701	6
Hepart AG	Magnesium (H1060)	14001894/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	14001895/2	1
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	15000525	1
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	15000528/0	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16000269	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	16000272/0	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)	16001705/0	2
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	17000869	1
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	17000869/0	1
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	17000870/0	3
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	18000456/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	18000950/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	18000952/0	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43501	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	2
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43602	4
Hepart AG	Magnesium (H1060)	43701	1
Hepart AG	Magnesium (H1060)	69901	3
Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	72701	1
Hepart/Unisan	Magnesium (H1060)	16000267/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893	1
Hepart	Magnesium (H1060)	14001893/0	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	15000525	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	15000527-1	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	15000529/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000269/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000272	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16000272/0	2
Hepart	Magnesium (H1060)	16001702/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16001704/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	16001706/0	3
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000869	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000869/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000870-0	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000871/0	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	17000896/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000420/0	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000455/0	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000456/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000457	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000457/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000484/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	18000484/1	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000949/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000950/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000951/0	3
Hepart	Magnesium (H1060)	18000952/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000953	1
Hepart	Magnesium (H1060)	18000953/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	1900	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Magnesium (H1060)	19001153/0	4
Hepart	Magnesium (H1060)	19001558	1
Hepart	Magnesium (H1060)	19001558/0	2
Hepart	Magnesium (H1060)	19001559/0	2
Hepart	Magnesium (H1060)	19001561/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	21000245/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	21000376	1
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	21000376/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21000493/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21000494	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21000494/0	3
Hepart	Magnesium (H1060)	21000495	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21002028	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21002028/0	1
Hepart	Magnesium (H1060)	21002029/0	2
Hepart	Spurenelemente JK Komplex...	22000100/0	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	Spurenelemente JK Komplex...	1026011701	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan/Hepart AG	Spurenelemente JK Komplex...	11701	3
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	43601	1
Unisan/Hepart AG	Magnesium (H1060)	973501	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	1026011701	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	1026956901	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	1028956901	1
Unisan	Magnesium (H1060)	1134973501	2
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	11701	5
Unisan	Magnesium (H1060)	14001893	1
unisan	Magnesium (H1060)	14001895	2
UNISAN	Magnesium (H1060)	14001895	4
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	15000525/0	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	15000526	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265/0	1
Unisan	Magnesium (H1060)	16000265/1	3
Unisan	Magnesium (H1060)	16000272	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	17000870	2
Unisan	Magnesium (H1060)	43501	2
Unisan	Magnesium (H1060)	43601	1
Unisan	Magnesium (H1060)	43701	3
unisan	Magnesium (H1060)	43702	1
Unisan	Magnesium (H1060)	69601	1
Unisan	Magnesium (H1060)	69701	3
UNISAN	Magnesium (H1060)	69701	3
Unisan	Magnesium (H1060)	69801	4
Unisan	Magnesium (H1060)	69801/2	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	72701	1
UNISAN	Spurenelemente JK Komplex...	72701	1
Unisan	Spurenelemente JK Komplex...	72901	1
Unisan	Magnesium (H1060)	973501	2
Unisan	Magnesium (H1060)	H106021	1

- 2777 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1372 Chargen von 61 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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
Typ A	0	620	0	27 616
Typ B	0	1807	3	20 829
Typ C	0	171	22	2777

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
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8652 %)	99,8343 % (> 99,6685 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8228 %)	88,6010 % (> 87,0466 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	82,19
80387	80387	0,00	36,75
80388	80388	0,00	36,21
80389	80389	0,00	37,49
80515	80515	0,00	79,80
80701	80701	0,00	40,30
80766	80766	0,00	51,33
80767	80767	0,00	60,66
80770	80770	0,00	55,02
80856	80856	0,00	61,96
81029	81029	0,00	29,77
81058	81058	0,00	64,24
81327	81327	0,00	45,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Methylsulfonylmethan MSM (H1062)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80102-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylsulfonylmethan MSM (H1062); MSM (H1062)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	14

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)	49,00	–

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	Methylsulfonylmethan MSM ...	056201	80332	60	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	14000921	80467	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	15001371	80703	120	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	17001247	80957	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	18001387	81117	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	20000221	81262	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	21000404	81333	40	beim Lieferant
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	21001430	81386	50	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 27 806 Spektren aus insgesamt 563 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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 ...	16000449/0	80782	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 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 ...	1400921/1	1
Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM ...	15001371	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	16000449/4	2
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	16000449-3	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	17001247	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	18001387	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	18001387/0	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	18001387/1	3
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	20000221	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	20000221/0	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	210000404/0	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	21000404	1
Hepart	Methylsulfonylmethan MSM ...	21000404/1	1
Unisan/Hepart AG	Methylsulfonylmethan MSM ...	1819025013	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	15001371	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	16000449/1	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	25013	2
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	26101	1
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	56201	2
Unisan	Methylsulfonylmethan MSM ...	979401	1

- 2945 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1441 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	27 806
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	21	4	2945

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8358 %)	84,0000 % (> 72,0000 %)

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
80332	80332	0,00	68,85
80467	80467	0,00	78,21
80703	80703	0,00	72,87
80957	80957	0,00	57,85
81117	81117	0,00	57,83
81262	81262	0,00	58,63
81333	81333	0,00	49,00
81386	81386	0,00	58,27

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Moringa (H1131)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006003-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Moringa (H1131)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Moringa (H1131)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)* 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 *Moringa (H1131)* 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)	21,82	—
Kakao (H1521)	26,89	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	34,20	—
PET Immunsystem (H1502)	37,69	—
PET Well-Aging (H1500)	40,63	—
Kupfer (H1032)	46,12	—
Eisen (H1015)	55,30	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)* 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 *Moringa (H1131)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Moringa (H1131)	22001058	81434	40	beim Lieferant
Hepart	Moringa (H1131)	23002138	81514	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Moringa (H1131)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Moringa (H1131)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Moringa (H1131)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Moringa (H1131)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81434	81434	0,00	21,82
81514	81514	0,00	34,12

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80087-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)	6	4	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (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 *Niacin (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)	58,58	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Niacin (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 *Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	046001	80320	60	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	14000920	80465	40	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	15000013	80554	60	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	18001390/0	81116	40	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	22002214	81459	40	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	21002810/1	81544	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 27 956 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Inositol Hexanico-tinat)* (*H1022*).
- 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	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750	80814	40
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20000182	81231	40
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828	81314	40
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	23000655/0	81545	40

- 22 479 Spektren aus insgesamt 491 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 25 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Inositol Hexanicotinat)* (*H1022*).
- 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
Fagron	Niacin (Inositol Hexanico...	1811046001	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750/13	1
Flaigg Ag CH-4147 Ae...	Niacin (Inositol Hexanico...	18001390/3	1
HCK	Niacin (Inositol Hexanico...	15000013/3	1
HCK	Niacin (Inositol Hexanico...	19000750/4	1
Hepart AG	Niacin (Inositol Hexanico...	15000013	1
Hepart AG	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750/4	1
Hepart AG	Niacin (Inositol Hexanico...	1811979201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750/12	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	16000750/2	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	18001390/3	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	18001390/4	2
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20000182/0	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828/0	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828/1	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828/2	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828/3	1
Hepart	Niacin (Inositol Hexanico...	20001828/4	1
Purren Apotheke	Niacin (Inositol Hexanico...	1811979201	1
Unisan/Hepart AG	Niacin (Inositol Hexanico...	46001	1
Unisan	Niacin (Inositol Hexanico...	14000920	1
unisan	Niacin (Inositol Hexanico...	15000013	1
Unisan	Niacin (Inositol Hexanico...	46001	1

- 2945 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1440 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Niacin (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 *Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	27 956
Typ B	0	160	0	22 479
Typ C	0	25	0	2945

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8664 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8358 %)	100,0000 % (> 76,0000 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80320	80320	0,00	84,46
80465	80465	0,00	85,81
80554	80554	0,00	85,41
81116	81116	0,00	58,58
81459	81459	0,00	75,10
81544	81544	0,00	73,76

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Niacin (Nicotinamid) (H1133)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006004-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Niacin (Nicotinamid) (H1133)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Niacin (Nicotinamid) (H1133)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* 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 *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* 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
Curcumin und Piperin (H1014)	52,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* 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 *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Niacin (Nicotinamid) (H1133)	22000701	81436	40	beim Lieferant
Hepart	Niacin (Nicotinamid) (H1133)	23002220	81527	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Niacin (Nicotinamid) (H1133)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *Niacin (Nicotinamid) (H1133)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81436	81436	0,00	61,92
81527	81527	0,00	58,29

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Orthovimin Neutral Komplex (H1403)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80744-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Orthovimin Neutral Komplex (H1403)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Zink (H1110)	16,66	—
Safran Griffel (H1434)	17,70	—
Konjak Glucomannan (H1530)	20,77	—
Garcinia Cambogia (H1017)	21,09	—
Bor (H1005)	24,46	—
Ginseng (H1018)	26,02	—
Vitamin B1 (H1101)	26,40	—
Silicium (H1070)	27,22	—
Lycoplen (H1058)	27,40	—
Rhodiola (H1064)	28,01	—
Magnesium (H1060)	28,53	—
Artischocke Extrakt (H1440)	29,27	—
Wacholder (H1112)	29,55	—
Orthocolon Komplex (H1800)	29,56	—
Baobab (H1410)	29,85	—
Detox Komplex (H1111)	31,56	—
Eibisch Extrakt (H1439)	31,69	—
Coenzym Q10 (H1013)	31,85	—
L-Arginin (H1036)	35,97	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	36,03	—
Enzian Extrakt (H1438)	36,05	—
Selen (H1067)	37,80	—
Chondroitinsulfat (H1065)	37,80	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	38,20	—
Spurenelemente BAG (H1078)	39,42	—
Flohsamenschalen (H1527)	39,47	—
Vitamin B12 (H1102)	40,05	—
Vitamine BAG Komplex (H1091)	40,10	—
Glutathion (H1020)	40,56	—
Silymarin (H1071)	40,85	—
Selenhefe (H1068)	41,24	—
Ingwer Extrakt (H1437)	42,26	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	42,32	—
Safran Blüten (H1435)	44,55	—
Spurenelemente JK Komplex (H1080)	45,10	—
Vitamin D3 (H1105)	45,11	—
Ashwagandha (H1132)	45,21	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	45,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Betain Hydrochlorid (H1119)	46,20	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	47,20	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	47,33	—
Aminomix NAC (H1002)	47,54	—
Guar-Granulat (H1023)	47,90	—
Kupfer (H1032)	47,91	—
Vitamin E NAT (H1107)	49,77	—

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 Neutral Komple...	15001850	80744	60	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin Neutral Komple...	17001152	81020	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin Neutral Komple...	18001065	81073	40	beim Lieferant
Hepart	Orthovimin Neutral Komple...	19000033	81149	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 056 Spektren aus insgesamt 567 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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 Komple...	17001625	80983	40
Hepart	Orthovimin Neutral Komple...	19001312	81182	40

- 22 559 Spektren aus insgesamt 493 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	28 056
Typ B	0	80	0	22 559
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1403)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8676 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80744	80744	0,00	26,71
81020	81020	0,00	20,77
81073	81073	0,00	24,46
81149	81149	0,00	25,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Coenzym Q10 (H1505)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80561-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

PET Coenzym Q10 (H1505)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	12,53	—
Ginseng (H1018)	13,97	—
Coenzym Q10 (H1013)	23,51	—
Ingwer Extrakt (H1437)	24,69	—
Aroma Orange (H1405)	29,48	—
Chondroitinsulfat (H1065)	35,26	—
Bor (H1005)	38,91	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	41,13	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	41,73	—
Aminomix NAC (H1002)	45,35	—
Garcinia Cambogia (H1017)	49,90	—
Glutathion (H1020)	50,76	—

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 (H1505)	15000401	80561	60	beim Lieferant
Hepart	PET Coenzym Q10 (H1505)	15000401	80635	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 571 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET 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	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	23,64
80635	80635	0,00	21,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Gelenke (H1501)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80567-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

PET Gelenke (H1501)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
PET Basis (H1503)	18,06	—
Coenzym Q10 (H1013)	27,89	—
Rhodiola (H1064)	33,88	—
Aminomix NAC (H1002)	35,78	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	36,12	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	40,87	—
Aroma Orange (H1405)	40,88	—
Glutathion (H1020)	41,32	—
PET Well-Aging (H1500)	43,98	—
L-Glutamin (H1043)	47,73	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	48,99	—
Vitamin B1 (H1101)	49,07	—
Garcinia Cambogia (H1017)	49,12	—
L-Arginin (H1036)	50,41	—

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 (H1501)	15000404	80567	60	beim Lieferant
Hepart	PET Gelenke (H1501)	15000404	80630	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET 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	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80567	80567	0,00	18,06
80630	80630	0,00	20,42

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Haut und Haare (H1504)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80565-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

PET Haut und Haare (H1504)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	50,40	–

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 Haare (H1504)	15000403	80565	60	beim Lieferant
Hepart	PET Haut und Haare (H1504)	15000403	80633	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Haut und Haare (H1504)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	51,36
80633	80633	0,00	50,40

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Immunsystem (H1502)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80564-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

PET Immunsystem (H1502)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	24,65	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	29,88	—
PET Well-Aging (H1500)	35,21	—
Chiasamenprotein (H1506)	41,19	—
Magen Komplex (H1120)	44,02	—
Kakao (H1521)	44,46	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	44,96	—
Vitamin C (H1104)	55,71	—

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 (H1502)	15000405	80564	60	beim Lieferant
Hepart	PET Immunsystem (H1502)	15000405	80634	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.

- 28 116 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET 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	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	26,47
80634	80634	0,00	24,65

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	PET Well-Aging (H1500)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80563-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

PET Well-Aging (H1500)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	14,41	—
Vitamin B1 (H1101)	28,06	—
Rhodiola (H1064)	28,98	—
PET Gelenke (H1501)	29,11	—
Aroma Orange (H1405)	33,67	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	35,12	—
PET Immunsystem (H1502)	36,13	—
L-Carnitin (H1038)	40,31	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	41,00	—
L-Arginin (H1036)	45,32	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	46,89	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	48,11	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	52,33	—

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 (H1500)	15000401	80563	60	beim Lieferant
Hepart	PET Well-Aging (H1500)	15000406	80631	60	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *PET Well-Aging (H1500)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	15,75
80631	80631	0,00	14,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Prolin (L-) NF (H1050)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80905-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prolin (L-) NF (H1050); L-Prolin NF (H1050)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	1

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)	23,36	—
L-Carnitin (H1038)	53,14	—

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 (H1050)	16000951	80905	40	beim Lieferant
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	17000952	80935	40	beim Lieferant
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	18000403	81023	40	beim Lieferant
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	16000951	81146	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 076 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *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	80936	40

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)*.
- 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	Prolin (L-) NF (H1050)	17000952	2
Hepart	Prolin (L-) NF (H1050)	17000952/0	1

- 2967 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1458 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prolin (L-) NF (H1050)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	28 076
Typ B	0	36	4	22 599
Typ C	0	3	0	2967

Die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) NF (H1050)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9301 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	90,0000 % (> 82,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,9458 %)	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
80905	80905	0,00	26,66
80935	80935	0,00	25,80
81023	81023	0,00	28,39
81146	81146	0,00	23,36

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Quercetin Dihydrat (H1130)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006007-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Quercetin Dihydrat (H1130)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Quercetin Dihydrat (H1130)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)* 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 *Quercetin Dihydrat (H1130)* 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)	32,68	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	49,64	—
Griffonia (H1035)	51,21	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)* 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 *Quercetin Dihydrat (H1130)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Quercetin Dihydrat (H1130)	22000700	81442	40	beim Lieferant
Hepart	Quercetin Dihydrat (H1130)	24000012	81530	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 156 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht 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 *Quercetin Dihydrat (H1130)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *Quercetin Dihydrat (H1130)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Quercetin Dihydrat (H1130)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 156
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Quercetin Dihydrat (H1130)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9307 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81442	81442	0,00	69,65
81530	81530	0,00	51,42

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Resveratrol (H1063)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006137-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Resveratrol (H1063)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Resveratrol (H1063)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)* 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 *Resveratrol (H1063)* 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)	65,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)* 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 *Resveratrol (H1063)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Resveratrol (H1063)	23001206	81492	35	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 35 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 201 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Resveratrol (H1063)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Resveratrol (H1063)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resveratrol (H1063)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	35	0	28 201
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Resveratrol (H1063)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9322 %)	100,0000 % (> 82,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81492	81492	0,00	87,93

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	s-Adenosyl-L-methionin (H1441)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006407-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

s-Adenosyl-L-methionin (H1441)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe s-Adenosyl-L-methionin (H1441) werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
s-Adenosyl-L-methionin (H1441)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* 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 *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* 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)	52,09	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* 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 *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	s-Adenosyl-L-methionin (H1441)	24000214/0	81537	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81537	81537	0,00	52,09

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Silymarin (H1071)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80068-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Silymarin (H1071)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	18

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
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	20,50	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	21,76	—
L-Carnitin (H1038)	21,88	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	22,37	—
Coenzym Q10 (H1013)	25,29	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	26,00	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	30,32	—
Orthocolon Komplex (H1800)	34,96	—
Rhodiola (H1064)	35,25	—
L-Arginin (H1036)	36,76	—
Aminomix NAC (H1002)	38,47	—
Garcinia Cambogia (H1017)	41,50	—
Aroma Orange (H1405)	41,90	—
Vitamin B1 (H1101)	42,31	—
Griffonia (H1035)	42,66	—
Sonnenblumenkernprotein (H1511)	46,57	—
Glutathion (H1020)	47,00	—
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...)	47,26	—
Sanddorn (H1523)	48,17	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	48,77	—
Isoflavone (H1025)	49,73	—
PET Gelenke (H1501)	50,29	—

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 53 845 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.
- 28 086 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 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

- 22 519 Spektren aus insgesamt 492 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 34 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 19 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin* (H1071).
- 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 Ae...	Silymarin (H1071)	16001084/2	1
HCK	Silymarin (H1071)	15001046/0	1
HCK	Silymarin (H1071)	67701/7	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Silymarin (H1071)	1241046101	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Silymarin (H1071)	1241950401	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Silymarin (H1071)	29901	2
Hepart AG	Silymarin (H1071)	1244029901	1
hepart ag	Silymarin (H1071)	1244950401	1
Hepart AG	Silymarin (H1071)	67701	1
Hepart	Silymarin (H1071)	15001046	1
Hepart	Silymarin (H1071)	16001084/1	1
Hepart	Silymarin (H1071)	16001084/2	2
Hepart	Silymarin (H1071)	16001084/3	1
Hepart	Silymarin (H1071)	20001783/0	1
Hepart	Silymarin (H1071)	20002154/0	2
Hepart	Silymarin (H1071)	20002154/1	2
Hepart	Silymarin (H1071)	60010841	1
Unisan/Hepart AG	Silymarin (H1071)	29901	1
Unisan	Silymarin (H1071)	15001046	2
Unisan	Silymarin (H1071)	15001046/1	1
Unisan	Silymarin (H1071)	29901	3
Unisan	Silymarin (H1071)	46101	1
unisan	Silymarin (H1071)	67701	2
UNISAN	Silymarin (H1071)	67701	1
Unisan	Silymarin (H1071)	67701/7	1
Unisan	Silymarin (H1071)	950401	1

- 2936 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1441 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Silymarin* (H1071) mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Silymarin* (H1071) geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	150	0	28 086
Typ B	0	88	32	22 519
Typ C	0	20	14	2936

Die Substanz/Substanzgruppe *Silymarin* (H1071) ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9302 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8668 %)	73,3333 % (> 70,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8318 %)	58,8235 % (> 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
80671	80671	0,00	26,00
80861	80861	0,00	23,58
81360	81360	0,00	22,29

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sonnenblumenkernprotein (H1511)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006063-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sonnenblumenkernprotein (H1511)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (H1511)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)* 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 (H1511)* 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)	23,57	—
L-Carnitin (H1038)	24,42	—
Calcium L-(+)-Lactat Komplex (H1008)	26,86	—
Silymarin (H1071)	32,47	—
Vitamin B1 (H1101)	32,69	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	32,90	—
Aminomix NAC (H1002)	34,34	—
Aroma Orange (H1405)	34,79	—
L-Arginin (H1036)	35,79	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	36,28	—
Orthocolon Komplex (H1800)	36,93	—
Isoflavone (H1025)	37,87	—
Kürbiskernprotein (H1509)	38,03	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	38,19	—
Betain Hydrochlorid (H1119)	40,95	—
Glutathion (H1020)	42,08	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	43,74	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	44,55	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	45,27	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)* 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 (H1511)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Sonnenblumenkernprotein (...)	22002178	81453	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Sonnenblumenkernprotein (H1511)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1511)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)* 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 (H1511)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81453	81453	0,00	29,27

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80503-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110); Spurenelemente BAG (H1078); Zink (H1110)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	9	4	28

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)	15,14	—
Selen (H1067)	18,68	—
Magnesium (H1060)	18,72	—
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	22,52	—
Biotin (H1007)	22,65	—
Chrom (H1012)	24,11	—
Ginseng (H1018)	24,14	—
Vitamin D3 (H1105)	24,68	—
Selenhefe (H1068)	30,64	—
Safran Griffel (H1434)	30,93	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	31,25	—
Spurenelemente JK Komplex (H1080)	31,36	—
Lycopon (H1058)	34,06	—
Artischocke Extrakt (H1440)	34,50	—
Enzian Extrakt (H1438)	35,49	—
Chondroitinsulfat (H1065)	37,99	—
Eibisch Extrakt (H1439)	38,25	—
Bor (H1005)	38,63	—
Coenzym Q10 (H1013)	38,64	—
Ashwagandha (H1132)	41,57	—
Vitamin E NAT (H1107)	42,38	—
Guar-Granulat (H1023)	43,25	—
Garcinia Cambogia (H1017)	49,94	—
Folat (L-5-MTHF) (H1128)	49,94	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	49,97	—
Flohsamenschalen (H1527)	50,04	—

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 BAG (H1078)	16000795	80799	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente BAG (H1078)	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
Hepart	Zink (H1110)	22000935	81431	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 27 826 Spektren aus insgesamt 562 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 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

- 22 459 Spektren aus insgesamt 491 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 96 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)*.
- 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
HCK	Zink (H1110)	14001753/1	1
HCK	Zink (H1110)	14001803/2	1
HCK	Zink (H1110)	14001803-3	1
HCK	Zink (H1110)	16000196/0	1
HCK	Zink (H1110)	16000196-1	1
Hepart ag /Unisan	Zink (H1110)	18001012	2
Hepart AG, CH-8280 K...	Zink (H1110)	1164991001	1
Hepart AG	Zink (H1110)	1164991001	3
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	Zink (H1110)	41501	7
Hepart AG	Zink (H1110)	991001	3
Hepart/Unisan	Zink (H1110)	14001803/2	1
Hepart/Unisan	Zink (H1110)	18001012/0	1
Hepart	Zink (H1110)	14001803	1
Hepart	Zink (H1110)	16000196	3
Hepart	Zink (H1110)	16000518	2
Hepart	Zink (H1110)	16000518/1	3
Hepart	Zink (H1110)	16000518-1	1
Hepart	Zink (H1110)	16000519	1
Hepart	Zink (H1110)	16000519/0	2
Hepart	Zink (H1110)	16000519/1	1
Hepart	Zink (H1110)	18000559/0	3
Hepart	Zink (H1110)	18000559/1	2
Hepart	Zink (H1110)	18000559/2	2
Hepart	Zink (H1110)	18001012/0	2
Hepart	Zink (H1110)	18001012/1	1
Hepart	Zink (H1110)	18001012/2	3
Hepart	Zink (H1110)	1800559/0	1
Hepart	Zink (H1110)	20002833/0	2
Hepart	Zink (H1110)	21001425/0	1
Hepart	Zink (H1110)	21001425/1	1
Hepart	Zink (H1110)	xxxx	1
Unisan Gmbh, 78465 K...	Zink (H1110)	991001	1
Unisan	Zink (H1110)	1164949701	1
Unisan	Zink (H1110)	1164991001	2
Unisan	Zink (H1110)	14001753	1
Unisan	Zink (H1110)	14001753/0	1
Unisan	Zink (H1110)	14001803	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
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)	41501	5
Unisan	Zink (H1110)	991001	7

- 2874 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1428 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	27 826
Typ B	0	176	4	22 459
Typ C	0	93	3	2874

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9298 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8662 %)	97,7778 % (> 96,1111 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	96,8750 % (> 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- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80503	80503	0,00	26,40
80761	80761	0,00	24,14
80789	80789	0,00	19,82
80799	80799	0,00	22,52
80800	80800	0,00	22,92
81068	81068	0,00	21,89
81069	81069	0,00	23,98
81358	81358	0,00	20,49
81431	81431	0,00	22,47

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente BAG Komplex (H1079)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006318-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente BAG Komplex (H1079)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 Komplex (H1079)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)* 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 Komplex (H1079)* 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
Magnesium (H1060)	16,02	—
Garcinia Cambogia (H1017)	21,47	—
Spurenelemente JK Komplex (H1080)	32,33	—
Kupfer (H1032)	33,65	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	34,47	—
Kalium (H1030)	49,80	—
Eisen (H1015)	50,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)* 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 Komplex (H1079)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente BAG Komple...	23002044	81511	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)* 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 Komplex (H1079)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG Komplex (H1079)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81511	81511	0,00	20,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Spurenelemente SE Komplex (H1082)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10005866-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spurenelemente SE Komplex (H1082)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 SE Komplex (H1082)	14	15	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* 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 SE Komplex (H1082)* 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)	21,19	—
Magnesium (H1060)	25,48	—
Garcinia Cambogia (H1017)	29,96	—
Eisen (H1015)	35,40	—
Chaga (H1011)	36,55	—
Argentum (H1116)	40,46	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	49,20	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* 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 SE Komplex (H1082)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000722	80459	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000721	80461	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000721	80464	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000555	80588	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000555 (F2)	80590	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000556 (B1)	80592	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000557	80594	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000557 (B1)	80595	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000558 (B1)	80598	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000553	80600	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000553 (F2)	80602	60	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000888	80961	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000887	80962	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	19001260	81187	40	beim Lieferant
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	21000339	81407	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 760 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 27 476 Spektren aus insgesamt 557 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 860 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)*.
- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000720	80460	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000555(B1)	80589	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000556	80591	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000556(F2)	80593	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000557(F2)	80596	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000558	80597	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000558(F2)	80599	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000553(B1)	80601	60
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000886	80960	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	19001256	81186	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	20000407	81260	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	20001880	81277	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	20002693	81296	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	21000339-338-261	81339	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	23001536	81504	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000722	80462	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	14000720	80463	40
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000558	80979	40

- 21 779 Spektren aus insgesamt 479 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Spurenelemente SE Komplex (H1082)*.
- 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
Hepart AG/Unisan	Spurenelemente SE Komplex...	19001256/0	1
Hepart AG/Unisan	Spurenelemente SE Komplex...	20001880/0	1
Hepart AG	Spurenelemente SE Komplex...	17000886/0	1
Hepart AG	Spurenelemente SE Komplex...	17000887/0	2
Hepart AG	Spurenelemente SE Komplex...	19001256/0	1
Hepart AG	Spurenelemente SE Komplex...	31301	2
Hepart/Unisan	Spurenelemente SE Komplex...	20001880/0	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	15000555/0	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000886/0	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000886/1	3
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000887/0	2
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	17000888/0	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	19001256	2
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	19001260/0	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	20000407	1
Hepart	Spurenelemente SE Komplex...	20001880	1
Unisan	Spurenelemente SE Komplex...	15000555	1
Unisan	Spurenelemente SE Komplex...	15000556/0	1

- 2946 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1446 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	760	0	27 476
Typ B	0	860	0	21 779
Typ C	0	22	2	2946

Die Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 99,2105 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8654 %)	100,0000 % (> 99,3023 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8364 %)	91,6667 % (> 79,1667 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80459	80459	0,00	31,57
80461	80461	0,00	32,18
80464	80464	0,00	33,09
80588	80588	0,00	49,86
80590	80590	0,00	48,85
80592	80592	0,00	43,99
80594	80594	0,00	45,57
80595	80595	0,00	44,41
80598	80598	0,00	52,72
80600	80600	0,00	45,34
80602	80602	0,00	44,80
80961	80961	0,00	48,03
80962	80962	0,00	46,75
81187	81187	0,00	25,61
81407	81407	0,00	51,43

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**
Substanzklasse HCK
Berichtsdatum 26.09.2024
Berichtsnummer 80071-2024-09-26
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

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	6	5	15

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)	57,30	–

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
Hepart	Taurin (H1084)	22000694	81425	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 27 916 Spektren aus insgesamt 565 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 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
Hepart	Taurin (H1084)	22002118	81454	40
Hepart	Taurin (H1084)	23001634	81498	40

- 22 439 Spektren aus insgesamt 490 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 47 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)*.
- 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	Taurin (H1084)	14001767-6	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Taurin (H1084)	25710	3
Hepart ag/Unisan	Taurin (H1084)	19000847	1
Hepart AG	Taurin (H1084)	14001767/3	4
Hepart AG	Taurin (H1084)	16000947/0	1
Hepart AG	Taurin (H1084)	16000947/2	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Taurin (H1084)	2656905/0	2
Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	2
Hepart/Unisan	Taurin (H1084)	14001767/3	1
Hepart	Taurin (H1084)	16000946	1
Hepart	Taurin (H1084)	16000946/1	2
Hepart	Taurin (H1084)	160009460/2	1
Hepart	Taurin (H1084)	16000947	5
Hepart	Taurin (H1084)	16000947/0	1
Hepart	Taurin (H1084)	160009470	1
Hepart	Taurin (H1084)	20001002	1
Hepart	Taurin (H1084)	21001444	1
Unisan/Hepart AG	Taurin (H1084)	28001	1
Unisan	Taurin (H1084)	1294960201	2
unisan	Taurin (H1084)	14001767	2
Unisan	Taurin (H1084)	14001767/0	1
Unisan	Taurin (H1084)	16000946	1
Unisan	Taurin (H1084)	16000946/1	1
Unisan	Taurin (H1084)	28001	8

- 2923 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1442 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin (H1084)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	27 916
Typ B	0	200	0	22 439
Typ C	0	46	1	2923

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin (H1084)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9299 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8661 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8288 %)	97,8723 % (> 91,4894 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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
80497	80497	0,00	59,86
80809	80809	0,00	62,33
80887	80887	0,00	61,87
81063	81063	0,00	60,78
81355	81355	0,00	61,44
81382	81382	0,00	62,76
81425	81425	0,00	57,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006320-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* 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 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* 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 C (H1104)	29,34	—
Aroma Orange (H1405)	33,58	—
Garcinia Cambogia (H1017)	35,02	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	38,64	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	38,76	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	43,89	—
Kalium (H1030)	45,53	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	47,90	—
Pathogene Komplex (H1803)	48,24	—
PET Basis (H1503)	48,42	—
Walnussblatt Extrakt (H1114)	50,17	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* 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 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamin B6 (Pyridoxal-5-p...	22000703	81523	30	beim Lieferant
Hepart	Vitamin B6 (Pyridoxal-5-p...	23002378	81524	30	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 28 176 Spektren aus insgesamt 569 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)*.
- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* 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 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	60	0	28 176
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9311 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81523	81523	0,00	42,00
81524	81524	0,00	37,74

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin C (H1104)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80009-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin C (H1104)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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	37

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)	31,21	—
Aroma Orange (H1405)	33,02	—
Ginkgo Extrakt (H1024)	34,77	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	37,96	—
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...)	39,90	—
PET Basis (H1503)	40,20	—
Kalium (H1030)	43,33	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	43,35	—
Antibiose forte Komplex (H1115)	43,73	—
L-Arginin (H1036)	49,36	—
PET Immunsystem (H1502)	52,38	—

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 53 845 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.
- 27 478 Spektren aus insgesamt 557 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 970 Spektren von 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

- 21 669 Spektren aus insgesamt 474 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 94 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- 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
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 / Unisan	Vitamin C (H1104)	170009170	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin C (H1104)	1084025019	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1084025020	3
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	1085025020	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000197/0	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000198	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	16000231/0	1
Hepart AG	Vitamin C (H1104)	17000915/0	2
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	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/Unisan	Vitamin C (H1104)	19001006/0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	14001794	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000199-0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000201-0	2
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000203/0	2
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000230-0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	16000231/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin C (H1104)	170009150	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000919/0	2
Hepart	Vitamin C (H1104)	17000920/0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	19001004	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	19001004/0	3
Hepart	Vitamin C (H1104)	19001005/0	4
Hepart	Vitamin C (H1104)	19001006/0	3
Hepart	Vitamin C (H1104)	20001556/0	1
Hepart	Vitamin C (H1104)	21001126	2
Hepart	Vitamin C (H1104)	21001126/0	2
Unisan Gmbh, 78465 K...	Vitamin C (H1104)	25020	1
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44501	1
Unisan/Hepart AG	Vitamin C (H1104)	44602	2
Unisan	Vitamin C (H1104)	1084025020	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	1085025020	3
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001780/0	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001788	1
unisan	Vitamin C (H1104)	14001794	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	14001797	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000198	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000200	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000203	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000203/0	1
Unisan	Vitamin C (H1104)	16000231	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)	74001	1
UNISAN	Vitamin C (H1104)	74001	1

- 2876 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1418 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin C (H1104)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	758	0	27 478
Typ B	0	970	0	21 669
Typ C	0	89	5	2876

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 99,2084 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8653 %)	100,0000 % (> 99,3814 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8248 %)	94,6809 % (> 91,4894 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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	50,75
80394	80394	0,00	34,68
80395	80395	0,00	32,99
80396	80396	0,00	43,75
80397	80397	0,00	31,21
80418	80418	0,00	44,46
80438	80438	0,00	50,59
80499	80499	0,00	31,27
80500	80500	0,00	33,66
80501	80501	0,00	36,83
80502	80502	0,00	45,91
80751	80751	0,00	47,17
80753	80753	0,00	50,75
80756	80756	0,00	48,18
80760	80760	0,00	46,90

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80010-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129); Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129); Vitamin E NAT (H1107)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)	13	22	38

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* 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) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* 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)	18,10	—
Glutathion (H1020)	23,09	—
Ginseng (H1018)	24,06	—
Aroma Orange (H1405)	24,90	—
Haferkleie beta-Glucan (H1529)	25,11	—
Ingwer Extrakt (H1437)	26,84	—
PET Coenzym Q10 (H1505)	27,21	—
Aminomix NAC (H1002)	35,02	—
Kokos (H1522)	36,42	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	42,55	—
Chondroitinsulfat (H1065)	43,49	—
L-Glutamin (H1043)	45,44	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	46,10	—
Bor (H1005)	46,77	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	50,93	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* 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) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Lutein-Zeaxanthin-Astaxan...	22000706	81438	40	beim Lieferant
Hepart	Lutein-Zeaxanthin-Astaxan...	23002235	81517	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071601	80421	40	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071701	80426	35	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001815	80512	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	80513	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001822	80514	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001558	80688	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001559(F2)	80690	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001561	80693	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001560(B1)	80694	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	15001557	80697	60	beim Lieferant
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16001246	80826	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 675 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* / *Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 27 561 Spektren aus insgesamt 558 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 1200 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* / *Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)*.
- 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 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	22000723	81429	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80382	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80383	40
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	071501	80384	40

- 21 439 Spektren aus insgesamt 473 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 74 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* / *Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)*.
- 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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Vitamin E NAT (H1107)	25022	1
HCK	Vitamin E NAT (H1107)	14001822/0	1
HCK	Vitamin E NAT (H1107)	15001557-0	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1
Hepart AG, CH-8280 K...	Vitamin E NAT (H1107)	65001	1
Hepart ag/ Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	19001883/0	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	1094025022	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	15001557	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	15001557/0	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	16001246/0	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	17000890/0	4
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	17000891/0	1
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	25022	2
Hepart AG	Vitamin E NAT (H1107)	65101	3
Hepart/Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	19001496	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000588	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000588-0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000590/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000591/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	160005910	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16000591-0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	16001246	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000890	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000891	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000891/0	2
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	17000892/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	18001024/0	3
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	18001026/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	19001496	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	19001496/0	2
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	19001883/0	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	19001884/0	2
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	210000619	1
Hepart	Vitamin E NAT (H1107)	21000619/0	1
Purren Apotheke	Vitamin E NAT (H1107)	945901	1
Unisan 02.04.2016	Vitamin E NAT (H1107)	15001558/0	1
Unisan 2.10.2015	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094017701	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1094025021	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	1095961301	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	14001821/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001557/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001558	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	15001659/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000589/0	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000591	2
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16000591/0	1
Unisan	Vitamin E NAT (H1107)	16001246	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)	71701	1

- 2896 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1418 Chargen von 62 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107)* / *Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedenen Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin E NAT (H1107)* / *Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	675	0	27 561
Typ B	0	1200	0	21 439
Typ C	0	73	1	2896

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9297 %)	100,0000 % (> 99,1111 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8653 %)	100,0000 % (> 99,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8259 %)	98,6486 % (> 94,5946 %)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
80421	80421	0,00	23,03
80426	80426	0,00	24,57
80512	80512	0,00	25,88
80513	80513	0,00	21,15
80514	80514	0,00	23,22
80688	80688	0,00	32,16
80690	80690	0,00	31,65
80693	80693	0,00	32,59
80694	80694	0,00	31,28
80697	80697	0,00	33,56
80826	80826	0,00	24,35
81438	81438	0,00	26,84
81517	81517	0,00	25,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Vitamine BAG Komplex (H1091)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	10006323-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vitamine BAG Komplex (H1091)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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
Vitamine BAG Komplex (H1091)	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)* 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 *Vitamine BAG Komplex (H1091)* 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
Orthovimin Neutral Komplex (H1403)	14,59	—
Orthocolon Komplex (H1800)	17,82	—
Rhodiola (H1064)	22,47	—
L-Arginin (H1036)	23,47	—
Vitamin B1 (H1101)	24,50	—
Detox Komplex (H1111)	26,29	—
Safran Griffel (H1434)	30,89	—
Artischocke Extrakt (H1440)	31,62	—
Bor (H1005)	31,63	—
Baobab (H1410)	32,04	—
Wacholder (H1112)	32,13	—
Zink (H1110)	32,29	—
Leaky Gut Komplex (H1802)	35,24	—
Glutathion (H1020)	35,65	—
Eibisch Extrakt (H1439)	36,01	—
Coenzym Q10 (H1013)	36,11	—
Grüner Kaffee Extrakt (H1433)	36,48	—
Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)	36,80	—
Ginseng (H1018)	37,31	—
Lycoplen (H1058)	38,88	—
Silymarin (H1071)	38,92	—
Silicium (H1070)	39,74	—
Garcinia Cambogia (H1017)	40,01	—
Konjak Glucomannan (H1530)	42,18	—
Magnesium (H1060)	42,24	—
Selenhefe (H1068)	43,39	—
Enzian Extrakt (H1438)	43,76	—
Granatapfel (H1409)	44,37	—
Aroma Orange (H1405)	45,80	—
OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...)	46,45	—
Antioxidantien NAT Komplex (H1004)	48,25	—
Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)	50,50	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)* 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 *Vitamine BAG Komplex (H1091)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hepart	Vitamine BAG Komplex (H1091)	23002040	81528	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 28 196 Spektren aus insgesamt 570 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Vitamine BAG Komplex (H1091)*.
- 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.
- 22 639 Spektren aus insgesamt 495 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Vitamine BAG Komplex (H1091)*.

- 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamine BAG Komplex (H1091)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	28 196
Typ B	0	0	0	22 639
Typ C	0	0	0	2970

Die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9319 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8699 %)	k.A. (k.A.)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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
81528	81528	0,00	13,94

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 2.7-2024-03

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Walnussblatt Extrakt (H1114)
Substanzklasse	HCK
Berichtsdatum	26.09.2024
Berichtsnummer	80904-2024-09-26
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Walnussblatt Extrakt (H1114)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [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)	17,33	—
Chaga (H1011)	25,73	—
Spurenelemente SE Komplex (H1082)	26,11	—
Garcinia Cambogia (H1017)	28,55	—
Artemisia annua Extrakt (H1118)	31,76	—
Eisen (H1015)	33,21	—
Pathogene Komplex (H1803)	34,84	—
Antibiose mite Komplex (H1113)	39,56	—
Magnesium (H1060)	42,61	—
Argentum (H1116)	43,02	—
Kalium (H1030)	48,54	—
PET Basis (H1503)	52,09	—

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 Extrakt (H1114)	16001149	80904	40	beim Lieferant
Hepart	Walnussblatt Extrakt (H1114)	15001009	80908	40	beim Lieferant
Hepart	Walnussblatt Extrakt (H1114)	19000343/0	81162	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 53 845 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.
- 28 116 Spektren aus insgesamt 568 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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

- 22 599 Spektren aus insgesamt 494 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.
- 2970 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1460 Chargen von 63 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Walnussblatt Extrakt (H1114)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	28 116
Typ B	0	40	0	22 599
Typ C	0	0	0	2970

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 % (> 99,9303 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,8701 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8776 %)	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	25,73
80908	80908	0,00	34,84
81162	81162	0,00	30,78

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.

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 10 Chargen. Daran wurden 440 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Hepart	L-Prolin (H1051)	066401	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	40	beim Lieferant
Hepart	Melatonin (H1061)	069101	60	beim Lieferant
Hepart	TopFlora multi forte Komplex (H1119)	15001135	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 4 Chargen. Daran wurden 9 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

0 A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	707801	2
Hepart AG	L-Prolin (H1051)	25707	2
Unisan	L-Prolin (H1051)	66401	3

V

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Unisan	Vitamin K2-Ca-Mn Komplex (H...	69001	2

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

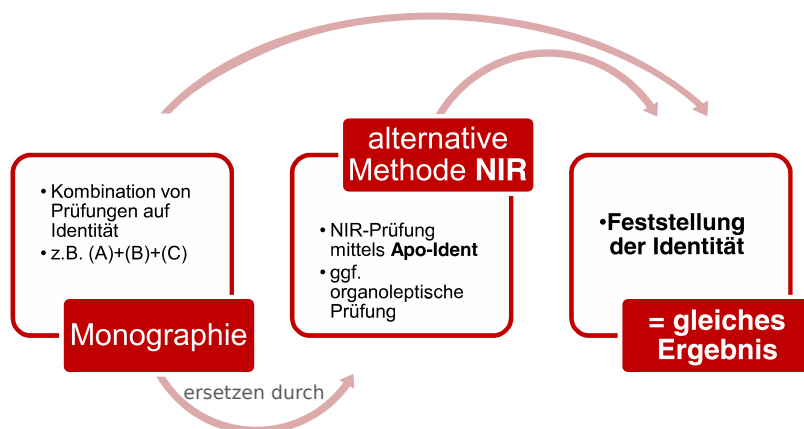


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2023*. 11. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-8115-6)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- a-Liponsäure (H1000), [23](#)
Acacia Gum (H1526), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Acerola (H1516), [19](#)
Aetheroleum Komplex (H1115), *siehe*
 Antibiose forte Komplex (H1115) /
 Antibiose mite Komplex (H1113) /
 Pathogene Komplex (H1803), [35](#)
Amino V Komplex (H1400), *siehe*
 Erbsprotein Komplex (H1428) /
 Amino V Komplex (H1400), [113](#)
Aminomix NAC (H1002), [29](#)
Antibiose forte Komplex (H1115), *siehe*
 Antibiose forte Komplex (H1115) /
 Antibiose mite Komplex (H1113) /
 Pathogene Komplex (H1803), [35](#)
Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose
 mite Komplex (H1113) / Pathogene
 Komplex (H1803), [35](#)
Antibiose mite Komplex (H1113), *siehe*
 Antibiose forte Komplex (H1115) /
 Antibiose mite Komplex (H1113) /
 Pathogene Komplex (H1803), [35](#)
Antioxidantien NAT Komplex (H1004), *siehe*
 HCK-Gruppe II, [177](#)
Argentum (H1116), [41](#)
Arginin (H1036), *siehe* L-Arginin (H1036),
 [251](#)
Aroma Orange (H1405), *siehe* HCK-Gruppe
 II, [177](#)
Artemisia annua Extrakt (H1118), [45](#)
Artischocke Extrakt (H1440), [51](#)
Ashwagandha (H1132), [57](#)

Baobab (H1410), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Betain Hydrochlorid (H1119), [63](#)
Bioflavonoide Komplex (H1006), *siehe*
 HCK-Gruppe II, [177](#)
Biotin (H1007), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Bor (H1005), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Brokkoli (H1512), [69](#)

Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008),
 siehe HCK-Gruppe II, [177](#)
Camu Camu (H1518), *siehe* HCK-Gruppe II,
 [177](#)
Carnitin (H1038), *siehe* L-Carnitin (H1038),
 [257](#)
Carnosin (H1041), *siehe* L-Carnosin (H1041),
 [263](#)
Catechin-Extrakt (H1010), [73](#)
Chaga (H1011), [79](#)
Chiasamenprotein (H1506), [85](#)
Chondroitinsulfat (H1065), [89](#)
Chrom (H1012), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)

Coenzym Q10 (H1013), [95](#)
Cranberry (H1519), *siehe* HCK-Gruppe II,
 [177](#)
Curcumin und Piperin (H1014), [101](#)

Detox Komplex (H1111), *siehe* HCK-Gruppe
 I, [163](#)

Eibisch Extrakt (H1439), *siehe* HCK-Gruppe
 I, [163](#)
Eisen (H1015), *siehe* Eisen (H1015) / Kupfer
 (H1032), [107](#)
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [107](#)
Enzian Extrakt (H1438), *siehe* HCK-Gruppe
 I, [163](#)
Erbsenprotein BCAA Komplex (H1507),
 siehe Erbsprotein Komplex (H1428)
 / Amino V Komplex (H1400), [113](#)
Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V
 Komplex (H1400), [113](#)

Flohsamenschalen (H1527), [119](#)
Folat (L-5-MTHF) (H1128), *siehe*
 HCK-Gruppe I, [163](#)

Garcinia Cambogia (H1017), *siehe*
 HCK-Gruppe II, [177](#)
Ginkgo Extrakt (H1024), *siehe* HCK-Gruppe
 II, [177](#)
Ginseng (H1018), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Glucosaminsulfat (H1019), [123](#)
Glutamin (H1043), *siehe* L-Glutamin
 (H1043), [279](#)
Glutathion (H1020), *siehe* HCK-Gruppe II,
 [177](#)
Glycin (H1021), [129](#)
Grüner Kaffee Extrakt (H1433), [147](#)
Grünkohl (H1126), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
Granatapfel (H1409), [135](#)
Griffonia (H1035), [141](#)
Guar-Granulat (H1023), *siehe* HCK-Gruppe
 I, [163](#)

Haferkleie beta-Glucan (H1529), [153](#)
Hanfprotein (H1406), [159](#)
HCK-Gruppe I, [163](#)
HCK-Gruppe II, [177](#)
Hefe (H1525), [199](#)
Histaminblock Komplex (H1117), [203](#)

Ingwer Extrakt (H1437), *siehe* HCK-Gruppe
 I, [163](#)
Iod (H1044), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Isoflavone (H1025), *siehe* HCK-Gruppe II,
 [177](#)
Isoleucin (H1045), *siehe* L-Isoleucin (H1045),
 [285](#)

- Kürbiskernprotein (H1509), [247](#)
Kakao (H1521), [207](#)
Kalium (H1030), [211](#)
Karotte (H1513), *siehe* Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515), [217](#)
Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515), [217](#)
Koffein Guarana Extrakt (H1425), [223](#)
Kohlmix (H1514), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
Kokos (H1522), [227](#)
Kollagenpeptide-MTC (H1125), [231](#)
Konjak Glucomannan (H1530), [235](#)
Kreatin (H1031), [241](#)
Kupfer (H1032), *siehe* Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [107](#)
- L-Arginin (H1036), [251](#)
L-Carnitin (H1038), [257](#)
L-Carnosin (H1041), [263](#)
L-Glutamin (H1043), [279](#)
L-Isoleucin (H1045), [285](#)
L-Leucin (H1046), [291](#)
L-Lysin (H1047), [297](#)
L-Ornithin (H1048), [303](#)
L-Phenylalanin (H1049), [309](#)
L-Prolin NF (H1050), *siehe* Prolin (L-) NF (H1050), [401](#)
L-Threonin (H1052), [315](#)
L-Tryptophan (H1053), [321](#)
L-Tyrosin (H1054), [327](#)
L-Valin (H1056), [337](#)
Leaky Gut Komplex (H1802), [269](#)
Leber Niere Komplex (H1801), [275](#)
Leucin (H1046), *siehe* L-Leucin (H1046), [291](#)
Liponsäure (α-) (H1000), *siehe* α-Liponsäure (H1000), [23](#)
Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510), [333](#)
Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129), *siehe* Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129), [459](#)
Lycoplen (H1058), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Lysin (H1047), *siehe* L-Lysin (H1047), [297](#)
- Magen Komplex (H1120), [343](#)
Magnesium (H1060), *siehe* Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [347](#)
Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [347](#)
Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [355](#)
Moringa (H1131), [361](#)
MSM (H1062), *siehe* Methylsulfonylmethan MSM (H1062), [355](#)
- Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022), [365](#)
Niacin (Nicotinamid) (H1133), [371](#)
- OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (H1066), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
- Ornithin (H1048), *siehe* L-Ornithin (H1048), [303](#)
Orthocolon Komplex (H1800), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
Orthovimin Neutral Komplex (H1403), [375](#)
- Pathogene Komplex (H1803), *siehe* Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803), [35](#)
PET Basis (H1503), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
PET Coenzym Q10 (H1505), [381](#)
PET Gelenke (H1501), [385](#)
PET Haut und Haare (H1504), [389](#)
PET Immunsystem (H1502), [393](#)
PET Well-Aging (H1500), [397](#)
Phenylalanin (H1049), *siehe* L-Phenylalanin (H1049), [309](#)
Prolin (L-) NF (H1050), [401](#)
- Quercetin Dihydrat (H1130), [405](#)
- Resveratrol (H1063), [409](#)
Rhodiola (H1064), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
Rote Bete (H1515), *siehe* Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515), [217](#)
- s-Adenosyl-L-methionin (H1441), [413](#)
Safran Blüten (H1435), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Safran Griffel (H1434), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
- Sanddorn (H1523), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)
Selen (H1067), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Selenhefe (H1068), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Silicium (H1070), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)
Silymarin (H1071), [417](#)
Sonnenblumenkernprotein (H1511), [423](#)
Spurenelemente BAG (H1078), *siehe* Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [427](#)
Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [427](#)
Spurenelemente BAG Komplex (H1079), [433](#)
Spurenelemente JK Komplex (H1080), *siehe* Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080), [347](#)
Spurenelemente SE Komplex (H1082), [437](#)
- Taurin (H1084), [443](#)
Threonin (H1052), *siehe* L-Threonin (H1052), [315](#)
Tryptophan (H1053), *siehe* L-Tryptophan (H1053), [321](#)
Tyrosin (H1054), *siehe* L-Tyrosin (H1054), [327](#)
- Valin (H1056), *siehe* L-Valin (H1056), [337](#)

Vitamin B1 (H1101), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)

Vitamin B12 (H1102), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)

Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136), [449](#)

Vitamin C (H1104), [453](#)

Vitamin D3 (H1105), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)

Vitamin E NAT (H1107), *siehe* Vitamin E NAT (H1107) / Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129), [459](#)

Vitamin E NAT (H1107) /

Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129), [459](#)

Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)

Vitamine BAG Komplex (H1091), [465](#)

Vitamine Komplex (H1100), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)

Wacholder (H1112), *siehe* HCK-Gruppe I, [163](#)

Waldbeere (H1524), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)

Walnussblatt Extrakt (H1114), [471](#)

Zink (H1110), *siehe* Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [427](#)