

# Validierungsdokumentation

## *HCK*

HiperScan GmbH

23. Juni 2025



# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                                                                      | <b>5</b>  |
| Kontext dieses Dokuments . . . . .                                                                     | 5         |
| Kriterien für die Aufnahme von Substanzen . . . . .                                                    | 6         |
| Validierungskonzept . . . . .                                                                          | 7         |
| Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen . . . . .                                           | 8         |
| Besonderheiten einzelner Substanzklassen . . . . .                                                     | 10        |
| Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i> . . . . .                                                | 10        |
| Fazit . . . . .                                                                                        | 11        |
| <b>Begriffserklärung</b>                                                                               | <b>12</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                                                                                 | <b>17</b> |
| Validierproben . . . . .                                                                               | 17        |
| Ergebnis der Validierung . . . . .                                                                     | 17        |
| <b>Validierungsberichte</b>                                                                            | <b>19</b> |
| 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 (H1520) . . . . .                                                                          | 135       |
| Griffonia (H1035) . . . . .                                                                            | 139       |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433) . . . . .                                                                | 145       |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529) . . . . .                                                               | 151       |
| Hanfsamenprotein (H1508) . . . . .                                                                     | 157       |
| HCK-Gruppe I . . . . .                                                                                 | 161       |
| 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 (H1532)                                                    | 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 (H1404)                                       | 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-) (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        |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)                                             | 459        |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)                                             | 465        |
| <b>Anhang</b>                                                            | <b>469</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> )                             | 469        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> )                              | 471        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> )                              | 473        |
| Anforderungen an die Validierung                                         | 475        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>  | 476        |
| Erklärung zur Spektrenaufnahme unter Kontrolle der <i>HiperScan GmbH</i> | 477        |
| Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten                        | 478        |
| <b>Literatur</b>                                                         | <b>481</b> |
| <b>Index</b>                                                             | <b>483</b> |

## Einleitung

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

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

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

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

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

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

## Kontext dieses Dokuments

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

- *NIR-Spektroskopie als Methode zur Prüfung auf Identität*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* die NIR-Spektroskopie als analytische Methode, die unter anderem zur Identifikation von Ausgangsstoffen geeignet ist. Eine Validierung der Methode selbst ist folglich nicht erforderlich.
- *Leistungsfähigkeit des Geräts*: Das *Ph. Eur.* [3] beschreibt in *Abschnitt 2.2.40* ferner die Apparatur und die *Überprüfung der Leistungsfähigkeit*. Das Dokument *Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident* [4] stellt dieser Monographie die Umsetzung durch *Apo-Ident* gegenüber, um zu belegen, dass *Apo-Ident* den Vorgaben des Arzneibuches entspricht. Jedes einzelne Gerät, welches an eine Apotheke ausgeliefert wird, wird durch die dort beschriebene *Überprüfung der Leistungsfähigkeit* validiert. Dabei wird die Einheit aus Analysegeräte-Hardware und der Spektroskopiesoftware *QuickStep* beurteilt. Das Ergebnis wird in einem Prüfprotokoll dokumentiert, welches in der Apotheke verbleibt.
- *Die Validierung der Datenbank* wird für jede Substanzklasse separat dokumentiert. Der vorliegende Bericht dokumentiert die Validierung der Substanzklasse *HCK*.

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

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

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

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

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

## Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

Die Ergebnisse werden für jede Substanz zusammengefasst und in diesem Dokument wiedergegeben. Die Kernaussage dieses Validierungsberichts ist, dass für jeden Datenbankeintrag folgende Kriterien erfüllt sein müssen, damit *Apo-Ident* eine Prüfung auf Identität mittels NIR für die entsprechende Substanz/Substanzgruppe anbietet:

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden (für *Cannabisblüten*, siehe zusätzlich [Anhang H](#)).
  - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugsquellennachweis 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](#) (für *Cannabisblüten*, siehe zusätzlich [Anhang H](#)).

## Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

## Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

### 1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

- a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, Euro-OTC, . . . , siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
- b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Hersteller-Zertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.
- c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.
- d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)
- e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der [Mahalanobis-Abstand](#) zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der [Mahalanobis-Abstand](#) zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.  
Die *HiperScan GmbH* kooperiert mit einigen Lieferanten auf folgende Weise: Der Ausgangsstoff-Lieferant zieht in seinem Wareneingang eine ausreichend große Probe, sodass an einem Teil davon die NIR-Spektren aufgenommen werden können. Der Rest der Probe geht in die Analytik für die Marktfreigabe. Aus diesen Prüfungen auf Identität, Gehalt und Reinheit geht das Chargen-Zertifikat des Herstellers hervor, welches folglich auch die korrekte Identität der NIR-Referenzprobe belegt. Die NIR-Spektren sind somit zum Aufbau der Datenbank (*Typ A*) geeignet und können wahlweise auch zur Validierung (*Typ B*) herangezogen werden. Die Proben, auf die dies zutrifft, sind im Validierungsbericht durch eine Fußnote gekennzeichnet.
- f) Ist die Identität der neuen Probe nachgewiesen, wird sie als Referenzprobe deklariert und die Spektren werden für den Aufbau der Datenbank freigegeben.

### 2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die [Mahalanobis-Abstände](#) von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine



Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf  $M \geq 9$  festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.

- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.
- f) Wird eines der Kriterien verletzt (d) *Unterschrittener Mindestabstand zwischen zwei Substanzen* oder (e) *Eine Substanz wird als eine andere identifiziert*, entscheidet der Entwickler der Datenbank, welche der folgenden Optionen er anwendet:
  - Er nimmt beide Substanzen aus der Datenbank. (Die Spektren bleiben in der Validierung und dürfen auch in den Aufbau eingehen. Sie werden aber nicht zur Prüfung angeboten.)
  - Er bildet eine Substanzgruppe mehrerer nicht sicher trennbarer Substanzen. Dann ist das Ergebnis mehrdeutig: Das chemometrische Modell stellt fest, dass es sich bei der Probe um eine der Substanzen aus der Gruppe handelt und dass es sich um keine andere Substanz handelt. Es kann aber nicht sagen, um welche der Substanzen es sich handelt. Um die eindeutige Identität festzustellen, muss der Anwender eine geeignete ergänzende Prüfung durchführen.
  - Er erstellt ein weiteres *chemometrisches Modell* mit geringerem Umfang, in das mindestens alle Substanzen der nicht sicher trennbaren Substanzgruppe eingehen (Zweite-Stufe-Modell). Zweite-Stufe-Modelle werden nur aufgerufen, wenn die erste Stufe festgestellt hat, dass es sich nur um eine der Substanzen handeln kann, die in den Aufbau der Zweiten Stufe eingegangen ist.
- g) Liegen für alle Substanzklassen *chemometrische Modelle* vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

### 3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

- a) *Typ A*: Die Referenzspektren = Kalibrierspektren, aus denen die Datenbank aufgebaut wurde. Hierzu gehören auch Spektren von Substanzen, die mit dem *chemometrischen Modell* nicht identifiziert werden sollen, sie wurden aber in die Generierung mit aufgenommen, um die Selektivität zu erhöhen. (Das Modell „lernt“ dadurch, sich von anderen Substanzen abzugrenzen, die ihm eigentlich unbekannt sind.)
- b) *Typ B*: Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Hierzu gehören auch Referenzspektren von anderen Substanzklassen und Spektren, die nicht als Referenzspektren deklariert sind. Proben gelten dann als unabhängig, wenn sie einer Charge entspringen, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. (Bis *IdentModul 2018-01* galten Proben noch als unabhängig, wenn der Probenzug unabhängig erfolgte, d.h. wenn sie aus einem anderen Verkaufsbehälter stammten.)
- c) *Typ C*: Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die Spektren gehören sowohl zu Substanzen der zu prüfenden Substanzklasse als auch zu Substanzen aus anderen Klassen.

Alle Hersteller-Chargen, von denen Spektren in die Validierung fließen, sind in diesem Dokument nach Substanzen sortiert aufgelistet: Für Substanzen welche in der Substanzklasse *HCK* enthalten sind in den jeweiligen Validierungsberichten; ansonsten in den Anhängen *A*, *B* und *C*.

Weiterhin gilt: Validierungsspektren dürfen nur entfernt werden, wenn sich ein Fehler des Spektrums belegen lässt. Die Spektren werden dabei nicht gelöscht, sondern mit Begründung, Datum und Namenszeichen im Kommentar auf eine *Blacklist* gesetzt.

Von welchen anderen Substanzklassen *Typ-B*- und *Typ-C*-Spektren für die Validierung herangezogen werden, behandelt der Abschnitt [Besonderheiten einzelner Substanzklassen](#).

#### 4. Validierungsläufe und Freigabe

- a) Dem *IdentModul* als Ganzes werden Validierspektren in gleicher Weise zur Bewertung übergeben, wie die Spektroskopiesoftware *QuickStep* gemessene Spektren übergibt.
- b) Nach Vorlage jedes Spektrums antwortet das *IdentModul*, ob es eine Substanz erkannt hat und welche Substanz erkannt wurde.
- c) Die Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung (jede messbare Substanz der Substanzklasse) auf Richtigkeit geprüft und nach [Richtig-Negativ](#), [Falsch-Negativ](#), [Richtig-Positiv](#) und [Falsch-Positiv](#) gezählt. Diese Zahlen werden für jede Substanz und zusätzlich im Abschnitt [Zusammenfassung](#) nach den Typen *A*, *B* und *C* getrennt angegeben.
- d) Es ist kein einziges *Falsch-Positives* Ergebnis zugelassen.
- e) Wird auch dieses Kriterium für alle Substanzklassen erfüllt, erfolgt die Freigabe des *IdentModuls*.

#### Besonderheiten einzelner Substanzklassen

Grundsätzlich beschafft und prüft die *HiperScan GmbH* das Hersteller-Zertifikat zur Charge, beauftragt eine externe Prüfung auf Identität der Probe oder führt diese selbst durch und bewahrt die Zertifikate auf. Dieser Ablauf ist wie beschrieben für die Arzneibuch-Substanzen eingerichtet, also für die Substanzklassen **Arzneistoffe Fest**, **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)** und **BtM-Arzneistoffe Fest** und größtenteils auch für *Cannabisblüten* (siehe [Anhang H](#)). Die *HiperScan GmbH* kann also die Identität der Referenzproben belegen. Bei den herstellerspezifischen Substanzklassen und anderen werden einzelne Schritte zum Teil etwas anders organisiert:

Die Substanzklasse **Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (sonstige)** (oft als *Kosmetika* bezeichnet) enthält Substanzen, für welche keine Spezifikation die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität festlegt, weder in einer Arzneibuch-Monographie, in einer Monographie des DAC/NRF noch durch eine Herstellerspezifikation. Folglich können weder die Identität noch Gehalt unabhängig überprüft werden. Zu den Referenzproben liegen keinerlei Zertifikate vor. Es wird hier also nur die Übereinstimmung der Probe mit früheren Proben dieses Produkts festgestellt. Und es wird eine Verwechslung mit den anderen Substanzen ausgeschlossen. (Erstellt der Hersteller einer solchen Substanz eine Spezifikation, legt Prüfmethoden fest und stellt Herstellerzertifikate nach *ApBetrO* §§6,11 zur Verfügung, so kann die *HiperScan GmbH* die Substanz zukünftig in die Substanzklasse *Arzneistoffe Halbfest/Flüssig (mit Prüfzert.)* neu aufnehmen.)

Die Substanzklasse **HCK** enthält die *HCK-Mikronährstoffe* des schweizer Unternehmens *Hepart AG*. Die *HiperScan GmbH* erhält die Referenzproben direkt vom Hersteller. Zu jeder Referenzprobe erhält die *HiperScan GmbH* auch Herstellerzertifikate und bewahrt diese auf. Eine erneute Überprüfung der Identität der Referenzprobe führt die *HiperScan GmbH* nicht durch. Die Identität der Referenzproben wird also durch die *Hepart AG* belegt. Die Spektren aller von der *Hepart AG* zur Verfügung gestellten Chargen werden unter der Kontrolle der *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. Es ist zu beachten, dass für *Cannabisblüten* ein spezielles Auswertungsverfahren angewendet wird (siehe [Anhang H](#)).

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

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

[13]. Dabei entspricht  $m$  der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und  $n$  der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren).  $\bar{\mathbf{X}}$  ist der Erwartungswert der sich für den Kalibrierdatensatz ergebenden Verteilung (also der Mittelwert der  $n$  eingehenden Messungen).  $\mathbf{S}^{-1}$  ist die inverse Kovarianzmatrix [12] der Verteilung  $\mathbf{X}$ .

Der *Mahalanobis-Abstand* bietet Vorteile gegenüber dem euklidischen Abstand: Er berücksichtigt bei der Berechnung der Distanz die statistischen Eigenschaften einer Datenpunktmenge (Messserie), d.h. Mittelwert, Varianz und Kovarianz der Datenpunkte [14]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.

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

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

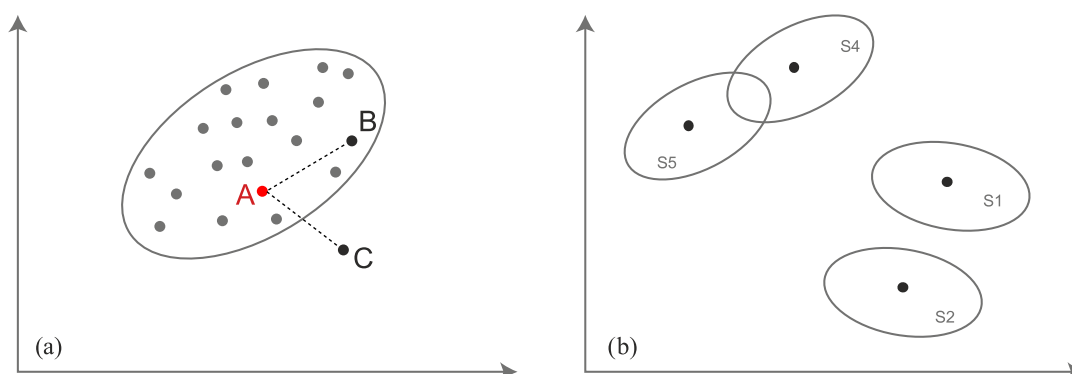


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

**Als Probe** (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 unter der Kontrolle der *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 56 035 Spektren von 2321 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 unter der Kontrolle der *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        | 597     | 29 156   |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 29 156 Spektren von 597 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 unter der Kontrolle der *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         | 527     | 23 909   |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 23 909 Spektren von 527 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 29 156          | 0              | 2 332 480       |
| <b>Typ B</b> | 0              | 23 247          | 222            | 1 912 942       |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2705            | 256            | 237 609         |

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

|              | Spezifität                   | Erkennungsrate               |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,000 00 % (> 99,999 18 %) | 100,000 00 % (> 99,934 72 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,000 00 % (> 99,998 34 %) | 98,416 96 % (> 98,346 35 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,000 00 % (> 99,985 30 %) | 87,012 47 % (> 86,495 60 %)  |

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Acerola (H1516)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006322-2025-06-19  
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)                | 15,73                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 16,24                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 18,34                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 19,61                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 20,13                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 22,82                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 24,50                  | —                              |
| Brokkoli (H1512)                      | 30,41                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)                | 30,59                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 31,89                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 38,76                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 40,06                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)              | 41,99                  | —                              |
| Sanddorn (H1523)                      | 42,15                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 45,28                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 46,99                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 48,62                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 48,69                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 48,74                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 49,07                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)         | 49,56                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 50,06                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 116          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 16,51                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>a-Liponsäure (H1000)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80022-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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    | 7     | 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)           | 26,76                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 35,87                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 39,07                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 51,44                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 658 Spektren aus insgesamt 585 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *a-Liponsäure (H1000)*.
- 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    | 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       |
| Hepart    | a-Liponsäure (H1000) | 25000104       | 81602     | 40       |

- 23 549 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 498             | 0              | 28 658          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 360             | 0              | 23 549          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,7952 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8627 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7726 %) | 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                      | 59,18                           |
| 80482     | 80482              | 0,00                      | 78,64                           |
| 80491     | 80491              | 0,00                      | 59,23                           |
| 80681     | 80681              | 0,00                      | 60,50                           |
| 80682     | 80682              | 0,00                      | 60,18                           |
| 81281     | 81281              | 0,00                      | 54,12                           |
| 81309     | 81309              | 0,00                      | 53,42                           |
| 81424     | 81424              | 0,00                      | 36,59                           |
| 81445     | 81445              | 0,00                      | 51,48                           |
| 81464     | 81464              | 0,00                      | 67,07                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Aminomix NAC (H1002)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80003-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Aminomix NAC (H1002)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)             | 20,79                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 22,44                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)       | 24,40                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 24,79                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)               | 26,16                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 30,30                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 30,50                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)        | 31,72                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)            | 34,12                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 34,97                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)   | 36,01                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 36,05                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 37,69                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 38,04                  | —                              |
| $\alpha$ -Liponsäure (H1000)          | 38,23                  | —                              |
| Kollagenpeptide-MTC (H1125)           | 38,44                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 41,13                  | —                              |
| Hefe (H1525)                          | 42,77                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 43,54                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 45,20                  | —                              |
| Hanfsamenprotein (H1508)              | 48,51                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 49,31                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 596 Spektren aus insgesamt 585 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| 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       |

- 23 029 Spektren aus insgesamt 509 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Hepart                  | Aminomix NAC (H1002) | 19000543/0 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-------------------|----------------------|-------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 28 596          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 880             | 0              | 23 029          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 68              | 4              | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8623 %) | 100,0000 % (> 99,3182 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7705 %) | 94,4444 % (> 90,2778 %)  |

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

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80312     | 80312              | 0,00                      | 35,29                           |
| 80314     | 80314              | 0,00                      | 32,49                           |
| 80407     | 80407              | 0,00                      | 32,45                           |
| 80444     | 80444              | 0,00                      | 26,16                           |
| 80447     | 80447              | 0,00                      | 27,25                           |
| 80538     | 80538              | 0,00                      | 33,09                           |
| 80544     | 80544              | 0,00                      | 33,61                           |
| 80545     | 80545              | 0,00                      | 32,48                           |
| 80546     | 80546              | 0,00                      | 33,56                           |
| 80549     | 80549              | 0,00                      | 32,54                           |
| 81348     | 81348              | 0,00                      | 22,44                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                                              |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803) |
| Substanzklasse                     | HCK                                                                                          |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                                                   |
| Berichtsnummer                     | 80675-2025-06-19                                                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany                              |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)             | 16,63                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 19,71                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 20,55                  | —                              |
| Histaminblock Komplex (H1117)         | 25,40                  | —                              |
| Chaga (H1011)                         | 26,13                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 29,17                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 31,38                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 32,04                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 33,32                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 34,43                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 34,62                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 35,58                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 36,95                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082)     | 37,59                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 42,05                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 46,56                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 47,78                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 48,67                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)               | 72,86                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 936 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 128 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Antibiose forte Komplex (H1115) / Antibiose mite Komplex (H1113) / Pathogene Komplex (H1803)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------|-----------|----------|
| Hepart    | Antibiose forte Komplex (...)  | 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       |

- 23 669 Spektren aus insgesamt 521 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wur-

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 28 936          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 199             | 41             | 23 669          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8630 %) | 82,9167 % (> 81,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 111,69                          |
| 80900     | 80900              | 0,00                      | 19,71                           |
| 80903     | 80903              | 0,00                      | 29,86                           |
| 80912     | 80912              | 0,00                      | 72,86                           |
| 81038     | 81038              | 0,00                      | 22,67                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Argentum (H1116)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80674-2025-06-19  
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)                     | 11,03                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                    | 20,22                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 51,75                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 056 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argentum (H1116)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 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 *Argentum (H1116)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Argentum (H1116)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 29 056          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 11,03                           |
| 80890     | 80890              | 0,00                      | 15,48                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Artemisia annua Extrakt (H1118)                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80665-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Artemisia annua Extrakt (H1118)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)             | 12,65                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 18,59                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 18,84                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 19,17                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 20,66                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 21,54                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 21,58                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 22,96                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 27,24                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 32,85                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,64                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 34,46                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                   | 37,28                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 37,50                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 37,54                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 37,83                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 37,90                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                   | 38,03                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 38,04                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)          | 38,35                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 39,04                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 39,11                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 39,35                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 40,19                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 40,60                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 41,19                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 41,37                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 42,37                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 43,50                  | —                              |
| Biotin (H1007)                        | 43,86                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 44,90                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 46,85                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 47,78                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082)     | 50,45                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 016 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artemisia annua Extrakt (H1118)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 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    | Artemisia annua Extrakt (...) | 20000169 | 81292     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem

Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 29 016          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9338 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80665     | 80665                  | 0,00                         | 21,54                              |
| 81291     | 81291                  | 0,00                         | 19,17                              |
| 81332     | 81332                  | 0,00                         | 21,55                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Artischocke Extrakt (H1440)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81088-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Artischocke Extrakt (H1440)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)               | 12,61                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 15,61                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 15,95                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 17,45                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                     | 17,68                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 19,07                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 21,78                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 21,87                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 22,14                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 22,73                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 23,40                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 23,87                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 24,14                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 25,44                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 26,54                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 29,08                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 29,24                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)              | 29,32                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 30,78                  | —                              |
| Biotin (H1007)                        | 31,56                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 32,25                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 33,14                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 33,81                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                   | 33,82                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 33,84                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 34,71                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 34,76                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 35,83                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 36,27                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 36,55                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)          | 36,85                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 36,95                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 37,64                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                   | 38,50                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 39,63                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 40,74                  | —                              |
| Karotte (H1513)                       | 40,95                  | —                              |
| Selen (H1067)                         | 41,16                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PET Coenzym Q10 (H1505)            | 43,53                  | –                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404) | 44,38                  | –                              |
| Chrom (H1012)                      | 45,48                  | –                              |
| Eisen (H1015)                      | 46,13                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 946 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Artischocke Extrakt (H1440)*.



- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 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       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 210             | 0              | 28 946          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 17,77                           |
| 81278     | 81278              | 0,00                      | 24,71                           |
| 81372     | 81372              | 0,00                      | 22,65                           |
| 81466     | 81466              | 0,00                      | 15,61                           |
| 81550     | 81550              | 0,00                      | 14,94                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Ashwagandha (H1132)                                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006006-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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 |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ginseng (H1018)                 | 12,99                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)           | 13,16                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)         | 14,68                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)          | 17,18                  | —                              |
| Bor (H1005)                     | 19,75                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)  | 20,15                  | —                              |
| Wacholder (H1112)               | 21,00                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)          | 21,45                  | —                              |
| Silicium (H1070)                | 23,05                  | —                              |
| Baobab (H1410)                  | 23,43                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)   | 25,30                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118) | 25,46                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)     | 25,52                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)       | 26,16                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)          | 26,85                  | —                              |
| Biotin (H1007)                  | 27,02                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)               | 27,04                  | —                              |
| Zink (H1110)                    | 29,47                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)      | 29,65                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)           | 32,51                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)         | 32,82                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)       | 32,94                  | —                              |
| Selen (H1067)                   | 33,58                  | —                              |
| Chrom (H1012)                   | 34,28                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 34,38                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)             | 34,47                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                | 37,64                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)           | 37,67                  | —                              |
| Magnesium (H1060)               | 37,80                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)            | 38,22                  | —                              |
| Glutathion (H1020)              | 38,63                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                | 39,38                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)              | 40,07                  | —                              |
| Kokos (H1522)                   | 40,67                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)      | 43,02                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)        | 44,40                  | —                              |
| Acacia Gum (H1526)              | 45,76                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)    | 46,55                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Chondroitinsulfat (H1065)             | 47,04                  | –                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 48,09                  | –                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 49,07                  | –                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 50,26                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.

- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 17,18                           |
| 81513     | 81513              | 0,00                      | 12,99                           |
| 81551     | 81551              | 0,00                      | 13,16                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Betain Hydrochlorid (H1119)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80926-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Betain Hydrochlorid (H1119)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)   | 19,19                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 22,76                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 23,69                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 25,95                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 29,51                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 29,80                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)         | 30,28                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 30,95                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 33,08                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 35,44                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)           | 36,48                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 39,03                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 39,17                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 39,59                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)               | 41,81                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404)      | 43,38                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 46,52                  | —                              |
| Baobab (H1410)                          | 49,42                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                   | 49,64                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)             | 50,11                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 996 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 28 996          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 50,13                           |
| 81169     | 81169              | 0,00                      | 43,65                           |
| 81440     | 81440              | 0,00                      | 23,69                           |
| 81518     | 81518              | 0,00                      | 25,46                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Brokkoli (H1512)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006321-2025-06-19  
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)        | 2     | 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)                  | 13,93                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 17,84                  | —                              |
| Karotte (H1513)                       | 18,36                  | —                              |
| Grünkohl (H1126)                      | 18,73                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 19,60                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 20,58                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 25,39                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 25,67                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 29,52                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 34,52                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 35,03                  | —                              |
| Kohlmix (H1514)                       | 36,53                  | —                              |
| Rote Bete (H1515)                     | 39,08                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 39,36                  | —                              |
| Sanddorn (H1523)                      | 39,97                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 45,91                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)              | 46,54                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 47,27                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)                | 48,58                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 48,97                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 49,13                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 49,37                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 49,55                  | —                              |
| Cranberry (H1519)                     | 49,63                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 50,35                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Brokkoli (H1512) | 24000660 | 81632     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Brokkoli (H1512)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 80              | 0              | 29 076          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 18,73                           |
| 81632     | 81632              | 0,00                      | 19,60                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Catechin-Extrakt (H1010)</b>                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80031-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Catechin-Extrakt (H1010)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)   | 12,16                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 15,41                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 15,65                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 18,92                  | —                              |
| Griffonia (H1035)                       | 19,13                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)           | 20,03                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)           | 20,75                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 24,46                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 24,82                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 35,58                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)                 | 36,09                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 39,01                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 39,79                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 40,01                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 41,19                  | —                              |
| Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...) | 42,52                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 43,03                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                       | 44,41                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 44,74                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)         | 46,92                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                       | 47,15                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 48,90                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                         | 49,75                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 50,65                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 776 Spektren aus insgesamt 586 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Catechin-Extrakt (H1010)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 28 776          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7757 %) | 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                      | 31,96                           |
| 80339     | 80339              | 0,00                      | 44,08                           |
| 80340     | 80340              | 0,00                      | 20,75                           |
| 80555     | 80555              | 0,00                      | 32,06                           |
| 80849     | 80849              | 0,00                      | 30,18                           |
| 80880     | 80880              | 0,00                      | 26,49                           |
| 81144     | 81144              | 0,00                      | 43,07                           |
| 81404     | 81404              | 0,00                      | 20,03                           |
| 81427     | 81427              | 0,00                      | 33,51                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Chaga (H1011)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80032-2025-06-19  
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)                    | 15,56                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)         | 16,39                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 17,49                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)      | 24,52                  | —                              |
| Eisen (H1015)                     | 32,74                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                 | 37,30                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)   | 38,45                  | —                              |
| Argentum (H1116)                  | 40,86                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)    | 40,92                  | —                              |
| Kalium (H1030)                    | 43,04                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)         | 46,21                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                 | 48,52                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)           | 87,29                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 896 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 849 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 28 896          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 23 849          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8659 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8009 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80466     | 80466                  | 0,00                         | 71,57                              |
| 80493     | 80493                  | 0,00                         | 40,80                              |
| 80825     | 80825                  | 0,00                         | 32,79                              |
| 80952     | 80952                  | 0,00                         | 32,08                              |
| 81423     | 81423                  | 0,00                         | 25,04                              |
| 81465     | 81465                  | 0,00                         | 33,85                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chiasamenprotein (H1506)</b>                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006319-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 2     | 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)         | 23,95                  | —                              |
| Kakao (H1521)                   | 39,34                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)          | 49,87                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 69,29                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Chiasamenprotein (H1506) | 24000467 | 81595     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chiasamenprotein (H1506)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 81522            | 81522                     | 0,00                             | 23,95                                  |
| 81595            | 81595                     | 0,00                             | 43,11                                  |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Chondroitinsulfat (H1065)                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005853-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)     | 19,91                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)   | 38,04                  | —                              |
| Silicium (H1070)        | 38,63                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505) | 41,64                  | —                              |
| Ginseng (H1018)         | 44,05                  | —                              |
| Magnesium (H1060)       | 53,45                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 846 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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       |

- 23 769 Spektren aus insgesamt 524 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Hepart AG               | Chondroitinsulfat (H1065) | 19000780/0 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                  | Charge     | Spektren |
|------------------|---------------------------|------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 28 846          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 23 769          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8637 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7749 %) | 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                      | 43,38                           |
| 80584     | 80584              | 0,00                      | 62,97                           |
| 80779     | 80779              | 0,00                      | 49,70                           |
| 80871     | 80871              | 0,00                      | 63,35                           |
| 81393     | 81393              | 0,00                      | 63,69                           |
| 81462     | 81462              | 0,00                      | 41,64                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Coenzym Q10 (H1013)                                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80015-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Coenzym Q10 (H1013)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)           | 16,70                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                 | 25,62                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 37,95                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)         | 40,70                  | —                              |
| a-Liponsäure (H1000)            | 42,74                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)              | 44,75                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)              | 44,95                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)  | 45,28                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 45,54                  | —                              |
| Glutathion (H1020)              | 46,22                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)          | 48,18                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)       | 50,16                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 20002171   | 81308     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Coenzym Q10 (H1013) | 20002839   | 81346     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 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.
- 28 636 Spektren aus insgesamt 586 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 23 739 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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) | 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) | 16001599/2  | 12       |
| 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        |
| UNISAN                  | Coenzym Q10 (H1013) | 130521-300  | 2        |
| Unisan                  | Coenzym Q10 (H1013) | 14001546    | 4        |
| 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|----------|
| 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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 28 636          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 23 739          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8634 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7687 %) | 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 unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80354     | 80354                  | 0,00                         | 30,66                              |
| 80484     | 80484                  | 0,00                         | 26,02                              |
| 80587     | 80587                  | 0,00                         | 45,54                              |
| 80794     | 80794                  | 0,00                         | 27,47                              |
| 80850     | 80850                  | 0,00                         | 24,59                              |
| 80854     | 80854                  | 0,00                         | 23,95                              |
| 80881     | 80881                  | 0,00                         | 36,58                              |
| 81048     | 81048                  | 0,00                         | 30,35                              |
| 81049     | 81049                  | 0,00                         | 39,88                              |
| 81213     | 81213                  | 0,00                         | 35,89                              |
| 81308     | 81308                  | 0,00                         | 34,88                              |
| 81346     | 81346                  | 0,00                         | 40,48                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Curcumin und Piperin (H1014)                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005865-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 35,96                  | –                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)     | 73,86                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 856 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Hepart                  | Curcumin und Piperin (H1014) | 17000258   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------|----------|
| 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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 28 856          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7808 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80475     | 80475                  | 0,00                         | 37,60                              |
| 80705     | 80705                  | 0,00                         | 37,49                              |
| 80796     | 80796                  | 0,00                         | 41,61                              |
| 80883     | 80883                  | 0,00                         | 35,96                              |
| 81336     | 81336                  | 0,00                         | 40,30                              |
| 81406     | 81406                  | 0,00                         | 40,60                              |
| 81416     | 81416                  | 0,00                         | 43,94                              |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Eisen (H1015) / Kupfer (H1032)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80341-2025-06-19  
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)                  | 10,03                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 19,12                  | —                              |
| Chaga (H1011)                     | 37,50                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                 | 45,26                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)         | 47,07                  | —                              |
| Kalium (H1030)                    | 50,97                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 336 Spektren aus insgesamt 581 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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       |

- 23 349 Spektren aus insgesamt 515 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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)  | 15001258-4 | 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        |
| Hepart                  | Kupfer (H1032) | 21000943/0 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz       | Charge     | Spektren |
|-------------------|----------------|------------|----------|
| 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     | 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)  | 15001258/2 | 2        |
| Unisan            | Eisen (H1015)  | 15001259   | 2        |
| Unisan            | Kupfer (H1032) | 1542933901 | 1        |
| Unisan            | Eisen (H1015)  | 40901      | 9        |
| Unisan            | Kupfer (H1032) | 46401      | 2        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 820             | 0              | 28 336          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 560             | 0              | 23 349          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 99,2683 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8624 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7681 %) | 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                      | 26,95                           |
| 80510     | 80510              | 0,00                      | 19,90                           |
| 80511     | 80511              | 0,00                      | 20,79                           |
| 80536     | 80536              | 0,00                      | 38,57                           |
| 80568     | 80568              | 0,00                      | 18,23                           |
| 80569     | 80569              | 0,00                      | 20,20                           |
| 80650     | 80650              | 0,00                      | 12,42                           |
| 80651     | 80651              | 0,00                      | 11,96                           |
| 80653     | 80653              | 0,00                      | 12,20                           |
| 81222     | 81222              | 0,00                      | 24,62                           |
| 81297     | 81297              | 0,00                      | 21,45                           |
| 81305     | 81305              | 0,00                      | 10,03                           |
| 81356     | 81356              | 0,00                      | 26,97                           |
| 81367     | 81367              | 0,00                      | 17,44                           |
| 81474     | 81474              | 0,00                      | 102,13                          |
| 81540     | 81540              | 0,00                      | 137,38                          |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400)           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80749-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Erbsprotein Komplex (H1428) / Amino V Komplex (H1400); Amino V Komplex (H1400); 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    | 21    | 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)     | 19,79                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 32,40                  | —                              |
| Kollagenpeptide-MTC (H1125)         | 39,09                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                | 47,17                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510) | 48,50                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                  | 50,18                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| 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 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Erbsenprotein BCAA Komple... | 21001594 | 81446     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Erbsenprotein BCAA Komple... | 23000263 | 81483     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsenprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 28 676 Spektren aus insgesamt 584 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 1000 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erbsenprotein Komplex (H1428)* / *Amino V Komplex (H1400)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------------|-----------|----------|
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 15001365 (F2) | 80745     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 15001365 (B1) | 80746     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 15001366 (MM) | 80747     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 15001366 (F2) | 80748     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 15001366      | 80884     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000192      | 80996     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 17001819      | 80997     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000195      | 80998     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000193      | 80999     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000822      | 81052     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000823      | 81053     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000824      | 81054     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000825      | 81066     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18000826      | 81067     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18001324      | 81100     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18001328      | 81101     | 40       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400) | 18001675      | 81122     | 60       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400)      | 18001674 | 81123     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400)      | 18001575 | 81124     | 60       |
| Hepart    | Amino V Komplex (H1400)      | 18001676 | 81125     | 60       |
| Hepart    | Erbsenprotein BCAA Komple... | 24000460 | 81648     | 40       |

- 22 909 Spektren aus insgesamt 506 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 28 676          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 999             | 1              | 22 909          |
| <b>Typ C</b> | 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:



|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8623 %) | 99,9000 % (> 99,6000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,1595 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80749            | 80749                     | 0,00                             | 22,66                                  |
| 80750            | 80750                     | 0,00                             | 22,65                                  |
| 80820            | 80820                     | 0,00                             | 23,19                                  |
| 80821            | 80821                     | 0,00                             | 23,61                                  |
| 80862            | 80862                     | 0,00                             | 21,34                                  |
| 80885            | 80885                     | 0,00                             | 22,07                                  |
| 80995            | 80995                     | 0,00                             | 21,87                                  |
| 81051            | 81051                     | 0,00                             | 22,01                                  |
| 81446            | 81446                     | 0,00                             | 20,16                                  |
| 81483            | 81483                     | 0,00                             | 19,79                                  |
| 81486            | 81486                     | 0,00                             | 22,74                                  |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Flohsamenschalen (H1527)                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006097-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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 |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 23,55                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 24,78                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 26,66                  | —                              |
| Lycopen (H1058)                       | 28,69                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 28,95                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 29,16                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 30,26                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 31,33                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                     | 33,28                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 33,67                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 38,44                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 39,54                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 40,37                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 40,60                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 40,65                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 40,68                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 43,28                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 43,28                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                 | 45,82                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 47,45                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 48,15                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 48,35                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 48,50                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 48,94                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 48,95                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404)    | 49,01                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 49,50                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.
- 23909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 116          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 20,62                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glucosaminsulfat (H1019)                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80094-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glucosaminsulfat (H1019)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 4     | 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) | 28,55                  | —                              |
| Kreatin (H1031)      | 46,79                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)    | 57,31                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 23002239 | 81596     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 28 936 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucosaminsulfat (H1019)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 034001     | 80454     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073   | 80877     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17001387   | 80954     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 17001245   | 80955     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 19000775   | 81181     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 20000494   | 81261     | 40       |
| Hepart    | Glucosaminsulfat (H1019) | 20002248/0 | 81317     | 40       |

- 23 629 Spektren aus insgesamt 520 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                 | Charge     | Spektren |
|-------------------------|--------------------------|------------|----------|
| Hepart                  | Glucosaminsulfat (H1019) | 17000073-1 | 1        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 28 936          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 40             | 23 629          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8629 %) | 85,7143 % (> 84,6429 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7769 %) | 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                      | 96,29                           |
| 80362     | 80362              | 0,00                      | 92,87                           |
| 80402     | 80402              | 0,00                      | 59,41                           |
| 80812     | 80812              | 0,00                      | 72,15                           |
| 81596     | 81596              | 0,00                      | 53,99                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Glycin (H1021)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80168-2025-06-19  
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    | 8     | 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)    | 47,46                  | –                              |
| L-Threonin (H1052) | 69,77                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56035 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.
- 28 656 Spektren aus insgesamt 584 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin (H1021)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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       |
| Hepart    | Glycin (H1021) | 25000052   | 81601     | 40       |

- 23 569 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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) | 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      | 5        |

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

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 500             | 0              | 28 656          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 340             | 0              | 23 569          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8627 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7821 %) | 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                      | 90,64                           |
| 80436     | 80436              | 0,00                      | 94,09                           |
| 80494     | 80494              | 0,00                      | 81,54                           |
| 80764     | 80764              | 0,00                      | 94,11                           |
| 80765     | 80765              | 0,00                      | 87,30                           |
| 80805     | 80805              | 0,00                      | 86,90                           |
| 81027     | 81027              | 0,00                      | 89,14                           |
| 81319     | 81319              | 0,00                      | 83,98                           |
| 81411     | 81411              | 0,00                      | 84,47                           |
| 81478     | 81478              | 0,00                      | 83,40                           |
| 81497     | 81497              | 0,00                      | 81,49                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Granatapfel (H1520)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006506-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Granatapfel (H1520)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)* 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 (H1520)     | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)* 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 (H1520)* 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 B1 (H1101)                      | 16,72                  | —                              |
| Karotte (H1513)                         | 18,35                  | —                              |
| Calcium L-(+)-Lactat Komplex (H1008)    | 20,86                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 21,00                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 21,24                  | —                              |
| Kohlmix (H1514)                         | 21,80                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 22,33                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 22,43                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)              | 24,12                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 25,17                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)             | 26,03                  | —                              |
| Waldbeere (H1524)                       | 26,17                  | —                              |
| Baobab (H1410)                          | 27,16                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 27,58                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)                 | 33,18                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 34,55                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 38,97                  | —                              |
| Rote Bete (H1515)                       | 39,60                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 39,91                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                   | 41,60                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 41,69                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                         | 45,85                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)            | 45,88                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                       | 47,25                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                        | 47,27                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 47,56                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 47,96                  | —                              |
| Silicium (H1070)                        | 52,27                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)* 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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Granatapfel (H1520)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Granatapfel (H1520) | 24001853 | 81556     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)*.
- 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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1520)*.
- 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 (H1520)* 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 (H1520)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2970            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Granatapfel (H1520)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 81556     | 81556              | 0,00                      | 18,03                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Griffonia (H1035)                                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005948-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)   | 12,64                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 21,12                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 27,72                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 29,26                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                         | 30,51                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 36,29                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 42,28                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 44,80                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 45,27                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)           | 46,51                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 46,95                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 19 Spektren von 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        |
| Hepart AG | Griffonia (H1035) | 16000441/0 | 1        |
| Hepart AG | Griffonia (H1035) | 1837999801 | 1        |
| Hepart    | Griffonia (H1035) | 15001503/2 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------|------------|----------|
| 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 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7858 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80797     | 80797                  | 0,00                         | 29,81                              |
| 81403     | 81403                  | 0,00                         | 33,22                              |
| 81520     | 81520                  | 0,00                         | 37,29                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Grüner Kaffee Extrakt (H1433)                                   |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81037-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Grüner Kaffee Extrakt (H1433)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                   | 14,83                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 17,17                  | —                              |
| Baobab (H1410)                          | 17,66                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)             | 18,88                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 18,96                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 19,45                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                       | 20,08                  | —                              |
| Silicium (H1070)                        | 20,33                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)               | 21,54                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 23,79                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)                 | 24,37                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 24,72                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 25,89                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 27,47                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 28,23                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                       | 28,47                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                         | 28,96                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 31,04                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 32,46                  | —                              |
| Bor (H1005)                             | 32,60                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                  | 32,91                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)                 | 33,89                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 34,16                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                       | 34,95                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)                | 35,85                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                     | 36,44                  | —                              |
| Hefe (H1525)                            | 38,03                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 38,18                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 38,26                  | —                              |
| Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...) | 38,43                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                       | 39,49                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)                  | 39,58                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                    | 40,06                  | —                              |
| Lycopen (H1058)                         | 40,25                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 42,40                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)           | 42,51                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)          | 43,83                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                   | 44,54                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| L-Arginin (H1036)               | 44,75                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)             | 46,58                  | —                              |
| Sanddorn (H1523)                | 47,63                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)      | 48,60                  | —                              |
| Zink (H1110)                    | 49,22                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118) | 49,53                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)    | 49,85                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)         | 49,94                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 996 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 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 *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Grüner Kaffee Extrakt (H1433)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 28 996          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 25,12                           |
| 81323     | 81323              | 0,00                      | 31,87                           |
| 81331     | 81331              | 0,00                      | 14,83                           |
| 81519     | 81519              | 0,00                      | 21,14                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Haferkleie beta-Glucan (H1529)                                  |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006062-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)             | 11,94                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 19,55                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 19,78                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 20,69                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 21,24                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 21,26                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 27,11                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 28,49                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 33,29                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 33,36                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 35,15                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 40,65                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 41,94                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)       | 42,52                  | —                              |
| Camu Camu (H1518)                     | 42,81                  | —                              |
| Kokos (H1522)                         | 43,15                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 44,11                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 44,21                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 44,93                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 45,42                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 45,61                  | —                              |
| Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129) | 49,13                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)             | 50,55                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Haferkleie beta-Glucan (H1529)*.
- 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    | Haferkleie beta-Glucan (H1529) | 23002723/0 | 81531     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 23,96                           |
| 81516     | 81516              | 0,00                      | 33,11                           |

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 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Hanfsamenprotein (H1508)                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10007128-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hanfsamenprotein (H1508)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)* 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 |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Hanfsamenprotein (H1508) | 1     | 0     | 0     |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)* 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 *Hanfsamenprotein (H1508)* in der Substanzklasse *HCK* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 32,91                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 38,11                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 39,98                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)      | 49,53                  | —                              |
| PET Basis (H1503)               | 50,24                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)* 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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Hanfsamenprotein (H1508) | 24000835 | 81636     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)*.
- 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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *Hanfsamenprotein (H1508)*.
- 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 *Hanfsamenprotein (H1508)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hanfsamenprotein (H1508)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2970            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hanfsamenprotein (H1508)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 81636            | 81636                     | 0,00                             | 32,91                                  |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>HCK-Gruppe I</b>                                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80331-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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); Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129); Lycoplen (H1058); Safran Blüten (H1435); Safran Griffel (H1434); Selen (H1067); Selenhefe (H1068); Silicium (H1070); Vitamin B12 (H1102); Vitamin D3 (H1105); Vitamin E NAT (H1107); 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            | 89    | 65    | 218   |

## 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)               | 11,86                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 12,39                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 13,11                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 13,44                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 14,40                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 14,62                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)              | 17,23                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 17,97                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 18,18                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 19,34                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 20,58                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 20,81                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 21,83                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                   | 23,14                  | —                              |
| Kokos (H1522)                         | 23,85                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)        | 25,10                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)             | 25,60                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 29,58                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)          | 30,51                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 32,27                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 33,68                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 33,81                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 33,84                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                        | 34,18                  | —                              |
| Spurenelemente BAG (H1078)            | 34,43                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 34,69                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 36,25                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 37,40                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 38,86                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 43,56                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404)    | 43,93                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 45,54                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 46,59                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 48,18                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 48,76                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 49,09                  | —                              |
| Karotte (H1513)                         | 49,76                  | —                              |
| a-Liponsäure (H1000)                    | 49,80                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 50,19                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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    | Guar-Granulat (H1023)        | 24000919      | 81641     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ingwer Extrakt (H1437)       | 18001115      | 81089     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ingwer Extrakt (H1437)       | 21001131      | 81377     | 50       | beim Lieferant |
| Hepart    | Ingwer Extrakt (H1437)       | 25000221      | 81642     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Iod (H1044)                  | 22002410      | 81509     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lutein-Zeaxanthin-Astaxan... | 22000706      | 81438     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lutein-Zeaxanthin-Astaxan... | 23002235      | 81517     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lycopen (H1058)              | 053501        | 80335     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Lycopen (H1058)              | 17000619      | 80913     | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|--------------------------------|---------------|-----------|----------|----------------|
| 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 |
| 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    | Silicium (H1070)               | 24002157      | 81560     | 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 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 |
| 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 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 4105 Spektren von 92 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 89 verschiedenen Chargen.
- 25 051 Spektren aus insgesamt 507 Chargen von 106 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 3040 Spektren von 71 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 65 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    | Folat (L-5-MTHF) (H1128) | 25000039         | 81600     | 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       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge        | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|--------------------------------|---------------|--------------------|----------|
| 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    | Vitamin D3 (H1105)             | 25000336      | 81608              | 40       |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)             | 25000480      | 81610              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 065001        | 80350              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 071501        | 80381              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001557 (B1) | 80686              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001558 (F2) | 80687              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001561 (B1) | 80689              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001559      | 80691              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001561 (F2) | 80692              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001560 (F2) | 80695              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001557 (F2) | 80696              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001559 (B1) | 80698              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001558 (B1) | 80699              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001560      | 80700              | 60       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 17000890      | 80958              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 17000891      | 80969              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 17000892      | 80970              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 18001024      | 81080              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 18001025      | 81081              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 18001026      | 81082              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001884      | 81209              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001496      | 81210              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001883      | 81211              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 22000723      | 81429              | 40       |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 24002380      | 81587              | 40       |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 24002422      | 81588              | 40       |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 24002423      | 81589              | 40       |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 24002424      | 81590              | 40       |
| Hepart    | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 24002425      | 81592              | 30       |
| Hepart    | Ginseng (H1018)                | 067801        | 80403              | 40       |
| Hepart    | Ginseng (H1018)                | 17000285      | 81103              | 40       |
| Hepart    | Silicium (H1070)               | 18000448      | 81022 <sup>†</sup> | 10       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 071501        | 80382              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 071501        | 80383              | 40       |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 071501        | 80384              | 40       |

- 20 869 Spektren aus insgesamt 460 Chargen von 68 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

<sup>†</sup>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.

- 587 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 263 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe I*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 236 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        |
| Bombastus               | Selen (H1067)                  | 1144010201 | 1        |
| Euro OTC                | Ginseng (H1018)                | 15001047/0 | 1        |
| Fagron                  | Chrom (H1012)                  | 1582977201 | 3        |
| Fagron                  | Vitamin D3 (H1105)             | 63701      | 1        |
| Flaigg Ag CH-4147 Ae... | Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 18001656/5 | 1        |
| HCK/Unisan              | Selen (H1067)                  | 18001022/0 | 2        |
| HCK                     | Vitamin B12 (H1102)            | 1000993-0  | 1        |
| HCK                     | Chrom (H1012)                  | 14000429   | 1        |
| HCK                     | Chrom (H1012)                  | 14000429/7 | 1        |
| HCK                     | Vitamin E NAT (H1107)          | 14001822/0 | 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                     | Vitamin E NAT (H1107)          | 15001557-0 | 1        |
| HCK                     | Biotin (H1007)                 | 16001396   | 3        |
| HCK                     | Ginseng (H1018)                | 17000285   | 2        |
| HCK                     | Lycopen (H1058)                | 17000619   | 1        |
| HCK                     | Lycopen (H1058)                | 17000619/0 | 1        |
| HCK                     | Selen (H1067)                  | 65501/2    | 1        |
| HCK                     | Selenhefe (H1068)              | 71901      | 1        |
| HCK                     | Vitamin B12 (H1102)            | 75301/4    | 1        |
| HCK                     | Vitamin D3 (H1105)             | 8101       | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 K... | Selen (H1067)                  | 10201      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 K... | Vitamin B12 (H1102)            | 1064026401 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 K... | Vitamin E NAT (H1107)          | 1094017701 | 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... | Vitamin E NAT (H1107)          | 65001      | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 K... | Chrom (H1012)                  | 977201     | 2        |
| Hepart ag/ Unisan       | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001883/0 | 1        |
| 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        |
| 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               | Selen (H1067)                  | 10201      | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz              | Charge      | Spektren |
|---------------|-----------------------|-------------|----------|
| Hepart AG     | Vitamin B12 (H1102)   | 1064025017  | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin B12 (H1102)   | 1064026401  | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 1094025022  | 1        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 1144010201  | 3        |
| Hepart AG     | Vitamin D3 (H1105)    | 1335008101  | 1        |
| Hepart AG     | Chrom (H1012)         | 14000429/4  | 1        |
| 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     | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557    | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557/0  | 2        |
| Hepart AG     | Biotin (H1007)        | 1592029603  | 3        |
| Hepart AG     | Chrom (H1012)         | 16000520/3  | 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     | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246/0  | 1        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 16001349/0  | 2        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 16001350/0  | 1        |
| Hepart AG     | Biotin (H1007)        | 16001396/4  | 2        |
| 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     | Lycopene (H1058)      | 17000619/1  | 1        |
| Hepart AG     | Bor (H1005)           | 17000827/3  | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 17000890/0  | 4        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 17000891/0  | 1        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 18000422/2  | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin B12 (H1102)   | 25017       | 4        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 25022       | 2        |
| Hepart AG     | Biotin (H1007)        | 29601       | 2        |
| Hepart AG     | Biotin (H1007)        | 29603       | 3        |
| Hepart AG     | Ginseng (H1018)       | 38802       | 1        |
| Hepart AG     | Lycopene (H1058)      | 47301       | 1        |
| Hepart AG     | Lycopene (H1058)      | 53501       | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin D3 (H1105)    | 63701       | 3        |
| Hepart AG     | Vitamin D3 (H1105)    | 64801       | 4        |
| Hepart AG     | Vitamin E NAT (H1107) | 65101       | 3        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 65701       | 1        |
| Hepart AG     | Vitamin D3 (H1105)    | 8101        | 1        |
| Hepart AG     | Selen (H1067)         | 933301      | 1        |
| Hepart AG     | Chrom (H1012)         | 977201      | 3        |
| Hepart AG     | Chrom (H1012)         | H101221     | 1        |
| Hepart/Unisan | Selen (H1067)         | 18001021/0  | 1        |
| Hepart/Unisan | Vitamin E NAT (H1107) | 19001496    | 1        |
| Hepart        | Biotin (H1007)        | 14000862/4  | 2        |
| Hepart        | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821    | 1        |
| 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  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge      | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------|----------|
| Hepart    | Chrom (H1012)         | 16000520/4  | 1        |
| Hepart    | Chrom (H1012)         | 16000520-0  | 2        |
| Hepart    | Chrom (H1012)         | 16000520-1  | 3        |
| Hepart    | Chrom (H1012)         | 16000520-2  | 2        |
| Hepart    | Chrom (H1012)         | 160005203   | 1        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 16000588    | 1        |
| 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 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    | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246    | 1        |
| 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  | 18       |
| Hepart    | Selen (H1067)         | 16001351/0  | 2        |
| Hepart    | Biotin (H1007)        | 16001396/0  | 1        |
| Hepart    | Biotin (H1007)        | 16001396/1  | 1        |
| 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    | 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    | 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  | 2        |
| Hepart    | Selen (H1067)         | 18001022/1  | 3        |
| Hepart    | Selen (H1067)         | 18001022/2  | 1        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 18001024/0  | 3        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107) | 18001026/0  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge       | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------|----------|
| 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        |
| 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 E NAT (H1107)          | 19001496     | 1        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001496/0   | 2        |
| Hepart    | Vitamin D3 (H1105)             | 19001583/0   | 2        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001883/0   | 1        |
| Hepart    | Vitamin E NAT (H1107)          | 19001884/0   | 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 E NAT (H1107)          | 210000619    | 1        |
| 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 E NAT (H1107)          | 21000619/0   | 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz              | Charge     | Spektren |
|--------------------------|-----------------------|------------|----------|
| 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                   | Lycopen (H1058)       | 53501-8    | 2        |
| Hepart                   | Selenhefe (H1068)     | 71901      | 2        |
| Hepart                   | Vitamin B12 (H1102)   | 75301      | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft... | Biotin (H1007)        | 1591983601 | 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 GmbH, 78465 K...  | Vitamin D3 (H1105)    | 63701      | 1        |
| Unisan/Hepart AG         | Selen (H1067)         | 10201      | 3        |
| 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      | 7        |
| Unisan                   | Vitamin B12 (H1102)   | 1061025017 | 1        |
| Unisan                   | Vitamin B12 (H1102)   | 1064025017 | 3        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 1094017701 | 1        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 1094025021 | 1        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 1095961301 | 1        |
| 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        |
| UNISAN                   | Vitamin D3 (H1105)    | 14000481   | 3        |
| Unisan                   | Vitamin D3 (H1105)    | 14000481/2 | 3        |
| Unisan                   | Lycopen (H1058)       | 14000803   | 1        |
| Unisan                   | Biotin (H1007)        | 14000862   | 2        |
| Unisan                   | Biotin (H1007)        | 14000862/2 | 2        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821   | 1        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 14001821/0 | 1        |
| 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                   | Vitamin E NAT (H1107) | 15001557/0 | 1        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 15001558   | 1        |
| Unisan                   | Vitamin E NAT (H1107) | 15001659/0 | 1        |
| Unisan                   | Chrom (H1012)         | 1581977201 | 1        |
| Unisan                   | Chrom (H1012)         | 1582977201 | 1        |
| Unisan                   | Biotin (H1007)        | 1591983601 | 1        |
| Unisan                   | Chrom (H1012)         | 16000520   | 4        |
| Unisan                   | Chrom (H1012)         | 16000520/0 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------|----------|
| 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 D3 (H1105)    | 16000952   | 2        |
| Unisan    | Vitamin D3 (H1105)    | 16001212   | 3        |
| Unisan    | Vitamin D3 (H1105)    | 16001212/1 | 1        |
| Unisan    | Vitamin E NAT (H1107) | 16001246   | 1        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 16001349   | 1        |
| Unisan    | Biotin (H1007)        | 16001396/0 | 1        |
| Unisan    | Selenhefe (H1068)     | 16001450/0 | 1        |
| Unisan    | Vitamin B12 (H1102)   | 17000276   | 2        |
| Unisan    | Lycoplen (H1058)      | 17000619/0 | 1        |
| Unisan    | Vitamin B12 (H1102)   | 25017      | 5        |
| Unisan    | Vitamin E NAT (H1107) | 25022      | 2        |
| 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    | Lycoplen (H1058)      | 4501       | 4        |
| Unisan    | Lycoplen (H1058)      | 47301      | 2        |
| Unisan    | Lycoplen (H1058)      | 53501      | 7        |
| Unisan    | Lycoplen (H1058)      | 53501/7    | 1        |
| UNISAN    | Vitamin D3 (H1105)    | 63601      | 1        |
| Unisan    | Vitamin D3 (H1105)    | 63701      | 4        |
| Unisan    | Vitamin D3 (H1105)    | 64801      | 5        |
| Unisan    | Vitamin E NAT (H1107) | 65001      | 3        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65501      | 1        |
| UNISAN    | Selen (H1067)         | 65501      | 1        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65501/2    | 1        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65601      | 6        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65601/1    | 1        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65601/2    | 1        |
| Unisan    | Selen (H1067)         | 65701      | 4        |
| Unisan    | Ginseng (H1018)       | 67801      | 2        |
| UNISAN    | Ginseng (H1018)       | 67801      | 1        |
| Unisan    | Vitamin E NAT (H1107) | 71501      | 4        |
| UNISAN    | Vitamin E NAT (H1107) | 71701      | 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        |
| Unisan    | Chrom (H1012)         | 977201     | 3        |
| UNISAN    | Chrom (H1012)         | 977201     | 2        |
| Unisan    | Biotin (H1007)        | 983601     | 1        |
| Unisan    | Lycoplen (H1058)      | H105811    | 1        |

- 2383 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 1199 Chargen von 51 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 4105            | 0              | 25 051          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 3000            | 40             | 20 856          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 555             | 32             | 2383            |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9331 %) | 100,0000 % (> 99,8538 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8617 %) | 98,6842 % (> 98,5855 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7657 %) | 94,5486 % (> 94,0375 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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                      | 32,89                           |
| 80353     | 80353              | 0,00                      | 25,44                           |
| 80361     | 80361              | 0,00                      | 44,75                           |
| 80364     | 80364              | 0,00                      | 43,68                           |
| 80365     | 80365              | 0,00                      | 32,22                           |
| 80366     | 80366              | 0,00                      | 44,57                           |
| 80385     | 80385              | 0,00                      | 27,01                           |
| 80421     | 80421              | 0,00                      | 20,85                           |
| 80426     | 80426              | 0,00                      | 22,37                           |
| 80455     | 80455              | 0,00                      | 16,34                           |
| 80456     | 80456              | 0,00                      | 20,92                           |
| 80478     | 80478              | 0,00                      | 28,54                           |
| 80512     | 80512              | 0,00                      | 23,92                           |
| 80513     | 80513              | 0,00                      | 21,61                           |
| 80514     | 80514              | 0,00                      | 21,82                           |
| 80530     | 80530              | 0,00                      | 30,43                           |
| 80531     | 80531              | 0,00                      | 31,36                           |
| 80534     | 80534              | 0,00                      | 11,86                           |
| 80535     | 80535              | 0,00                      | 27,91                           |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 80580            | 80580                          | 0,00                                 | 35,95                                      |
| 80586            | 80586                          | 0,00                                 | 27,75                                      |
| 80603            | 80603                          | 0,00                                 | 27,15                                      |
| 80604            | 80604                          | 0,00                                 | 27,14                                      |
| 80663            | 80663                          | 0,00                                 | 25,26                                      |
| 80688            | 80688                          | 0,00                                 | 30,98                                      |
| 80690            | 80690                          | 0,00                                 | 29,54                                      |
| 80693            | 80693                          | 0,00                                 | 30,88                                      |
| 80694            | 80694                          | 0,00                                 | 29,25                                      |
| 80697            | 80697                          | 0,00                                 | 31,65                                      |
| 80702            | 80702                          | 0,00                                 | 26,84                                      |
| 80706            | 80706                          | 0,00                                 | 36,17                                      |
| 80780            | 80780                          | 0,00                                 | 21,14                                      |
| 80791            | 80791                          | 0,00                                 | 31,28                                      |
| 80792            | 80792                          | 0,00                                 | 33,61                                      |
| 80816            | 80816                          | 0,00                                 | 33,78                                      |
| 80822            | 80822                          | 0,00                                 | 24,07                                      |
| 80826            | 80826                          | 0,00                                 | 22,24                                      |
| 80855            | 80855                          | 0,00                                 | 28,97                                      |
| 80863            | 80863                          | 0,00                                 | 29,81                                      |
| 80874            | 80874                          | 0,00                                 | 23,26                                      |
| 80891            | 80891                          | 0,00                                 | 26,91                                      |
| 80894            | 80894                          | 0,00                                 | 19,34                                      |
| 80895            | 80895                          | 0,00                                 | 19,69                                      |
| 80910            | 80910                          | 0,00                                 | 26,02                                      |
| 80913            | 80913                          | 0,00                                 | 17,23                                      |
| 80914            | 80914                          | 0,00                                 | 27,66                                      |
| 80921            | 80921                          | 0,00                                 | 23,50                                      |
| 81014            | 81014                          | 0,00                                 | 19,99                                      |
| 81022            | 81022                          | 0,00                                 | 30,37                                      |
| 81024            | 81024                          | 0,00                                 | 21,89                                      |
| 81025            | 81025                          | 0,00                                 | 26,73                                      |
| 81056            | 81056                          | 0,00                                 | 14,40                                      |
| 81089            | 81089                          | 0,00                                 | 25,30                                      |
| 81090            | 81090                          | 0,00                                 | 26,89                                      |
| 81091            | 81091                          | 0,00                                 | 28,04                                      |
| 81092            | 81092                          | 0,00                                 | 23,38                                      |
| 81119            | 81119                          | 0,00                                 | 16,73                                      |
| 81126            | 81126                          | 0,00                                 | 24,26                                      |
| 81127            | 81127                          | 0,00                                 | 26,52                                      |
| 81130            | 81130                          | 0,00                                 | 30,70                                      |
| 81158            | 81158                          | 0,00                                 | 21,62                                      |
| 81201            | 81201                          | 0,00                                 | 31,05                                      |
| 81204            | 81204                          | 0,00                                 | 24,79                                      |
| 81205            | 81205                          | 0,00                                 | 19,52                                      |
| 81206            | 81206                          | 0,00                                 | 30,96                                      |
| 81282            | 81282                          | 0,00                                 | 26,64                                      |
| 81306            | 81306                          | 0,00                                 | 25,60                                      |
| 81310            | 81310                          | 0,00                                 | 39,88                                      |
| 81328            | 81328                          | 0,00                                 | 23,06                                      |
| 81368            | 81368                          | 0,00                                 | 32,07                                      |
| 81370            | 81370                          | 0,00                                 | 12,39                                      |
| 81377            | 81377                          | 0,00                                 | 11,92                                      |
| 81400            | 81400                          | 0,00                                 | 19,27                                      |
| 81422            | 81422                          | 0,00                                 | 17,41                                      |
| 81438            | 81438                          | 0,00                                 | 26,89                                      |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 81447            | 81447                          | 0,00                                 | 29,91                                      |
| 81470            | 81470                          | 0,00                                 | 26,52                                      |
| 81471            | 81471                          | 0,00                                 | 20,82                                      |
| 81473            | 81473                          | 0,00                                 | 20,70                                      |
| 81480            | 81480                          | 0,00                                 | 30,16                                      |
| 81489            | 81489                          | 0,00                                 | 47,60                                      |
| 81493            | 81493                          | 0,00                                 | 36,49                                      |
| 81500            | 81500                          | 0,00                                 | 24,46                                      |
| 81507            | 81507                          | 0,00                                 | 33,39                                      |
| 81509            | 81509                          | 0,00                                 | 40,05                                      |
| 81515            | 81515                          | 0,00                                 | 31,11                                      |
| 81517            | 81517                          | 0,00                                 | 25,69                                      |
| 81546            | 81546                          | 0,00                                 | 17,22                                      |
| 81547            | 81547                          | 0,00                                 | 28,11                                      |
| 81560            | 81560                          | 0,00                                 | 28,03                                      |
| 81641            | 81641                          | 0,00                                 | 36,36                                      |
| 81642            | 81642                          | 0,00                                 | 17,11                                      |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>HCK-Gruppe II</b>                                            |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80311-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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 Extrakt (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           | 152   | 174   | 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 |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Brokkoli (H1512)                   | 12,24                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                  | 13,37                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)          | 13,46                  | —                              |
| Griffonia (H1035)                  | 13,52                  | —                              |
| Granatapfel (H1520)                | 14,61                  | —                              |
| Bor (H1005)                        | 15,61                  | —                              |
| Karotte (H1513)                    | 17,10                  | —                              |
| Silicium (H1070)                   | 17,24                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)      | 17,32                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 17,95                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                 | 18,16                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                  | 18,27                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)       | 18,47                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)     | 18,55                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)        | 18,94                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 19,60                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)          | 19,61                  | —                              |
| Baobab (H1410)                     | 19,68                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                | 19,88                  | —                              |
| Rote Bete (H1515)                  | 20,86                  | —                              |
| Catechin-Extrakt (H1010)           | 21,02                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                     | 22,45                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)              | 23,50                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404) | 23,60                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)    | 24,05                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)             | 25,16                  | —                              |
| Zink (H1110)                       | 25,24                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)        | 25,71                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                  | 26,65                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)            | 28,83                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)              | 28,86                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 29,01                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)            | 29,45                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 30,46                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)         | 30,55                  | —                              |
| Kokos (H1522)                           | 31,16                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                         | 31,84                  | —                              |
| Eisen (H1015)                           | 32,19                  | —                              |
| Kreatin (H1031)                         | 32,28                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                  | 32,72                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                       | 33,06                  | —                              |
| Safran Blüten (H1435)                   | 33,74                  | —                              |
| Hefe (H1525)                            | 33,97                  | —                              |
| Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...) | 34,39                  | —                              |
| Curcumin und Piperin (H1014)            | 36,15                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)                | 38,04                  | —                              |
| Histaminblock Komplex (H1117)           | 39,27                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)              | 41,21                  | —                              |
| Acerola (H1516)                         | 42,36                  | —                              |
| Chaga (H1011)                           | 42,55                  | —                              |
| Kalium (H1030)                          | 43,12                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082)       | 43,25                  | —                              |
| Koffein Guarana Extrakt (H1425)         | 43,98                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)               | 45,61                  | —                              |
| Chiasamenprotein (H1506)                | 46,36                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1509)               | 46,79                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                  | 46,80                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                  | 47,07                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)       | 47,24                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)                 | 47,27                  | —                              |
| Lycopon (H1058)                         | 48,41                  | —                              |
| Glucosaminsulfat (H1019)                | 48,77                  | —                              |
| a-Liponsäure (H1000)                    | 48,88                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)            | 49,30                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                      | 49,48                  | —                              |
| Selen (H1067)                           | 49,63                  | —                              |
| Prolin (L-) (H1050)                     | 49,70                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                       | 49,88                  | —                              |
| Argentum (H1116)                        | 50,21                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge                  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-------------------------------|-------------------------|-----------|----------|----------------|
| 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 |
| 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    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24002275                | 81570     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24002278                | 81571     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24002280                | 81572     | 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 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge                  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|------------------------------|-------------------------|-----------|----------|----------------|
| 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    | Calcium L-(+) -Lactat Kom... | 24002388                | 81576     | 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 |
| 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    | Ginkgo Extrakt (H1024)       | 25000038                | 81593     | 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 Extrakt (H1025)   | 056701                  | 80345     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Isoflavone Extrakt (H1025)   | 15000205/2              | 80815     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Isoflavone Extrakt (H1025)   | 16001644/0              | 80853     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Isoflavone Extrakt (H1025)   | 24001858                | 81555     | 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 |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|--------------------------|----------------|-----------|----------|----------------|
| 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 |
| 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 |
| Hepart    | Waldbeere (H1524)        | 24000254       | 81625     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 7740 Spektren von 159 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 152 verschiedenen Chargen.
- 21 416 Spektren aus insgesamt 443 Chargen von 111 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- 7989 Spektren von 175 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *HCK-Gruppe II*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 174 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       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz                      | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------------|--------------|-----------|----------|
| 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       |
| 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    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24001952     | 81557     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24002267     | 81568     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komple...  | 24002268     | 81569     | 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       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge       | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|--------------|-----------|----------|
| 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       |
| 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    | Calcium L-(+) -Lactat Kom... | 24002316     | 81575     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Kom... | 25000428     | 81621     | 40       |
| Hepart    | Calcium L-(+) -Lactat Kom... | 25000429     | 81622     | 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 Extrakt (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    | OPC Proanthocyanidine (Pi... | 22002479     | 81599     | 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       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)     | 19001581 | 81252     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)     | 24000857 | 81542     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)     | 24002516 | 81582     | 40       |
| Hepart    | Vitamine Komplex (H1100)     | 25000016 | 81584     | 40       |
| Hepart    | Antioxidantien NAT Komple... | 17000261 | 80945     | 40       |

- 15 920 Spektren aus insgesamt 352 Chargen von 67 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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                     | 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                     | Bioflavonoide Komplex (H1006) | 17000256   | 1        |
| HCK                     | Isoflavone Extrakt (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         | Bioflavonoide Komplex (H1006) | 17000256/3 | 2        |
| Hepart / Unisan         | Antioxidantien NAT Komple...  | 17000257   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                      | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------------------------|-------------|----------|
| 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... | Bioflavonoide Komplex (H1006) | 56001       | 1        |
| Hepart AG, Unisan GmbH  | Vitamin B1 (H1101)            | 15001622/0  | 1        |
| Hepart ag/ Unisan       | Vitamine Komplex (H1100)      | 19001023/0  | 1        |
| Hepart AG/Unisan        | Vitamine Komplex (H1100)      | 19000544/1  | 1        |
| Hepart AG/Unisan        | Vitamine Komplex (H1100)      | 19001581/0  | 1        |
| 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 Extrakt (H1025)    | 1314025704  | 1        |
| Hepart AG               | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 1314038801  | 1        |
| Hepart AG               | Antioxidantien NAT Komple...  | 14000963    | 3        |
| 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                      | Charge     | Spektren |
|----------------|-------------------------------|------------|----------|
| 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 Extrakt (H1025)    | 16001644/2 | 1        |
| Hepart AG      | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 16001644/3 | 2        |
| Hepart AG      | Vitamin B1 (H1101)            | 1621030202 | 1        |
| Hepart AG      | Vitamin B1 (H1101)            | 1622030202 | 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      | Vitamin B1 (H1101)            | 17000914/1 | 1        |
| 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 Extrakt (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 Extrakt (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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>               | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-------------------------------|---------------|-----------------|
| 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    | 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)              | 15001045-5    | 3               |
| Hepart           | Rhodiola (H1064)              | 15001045-6    | 2               |
| Hepart           | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 15001667/0    | 1               |
| Hepart           | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 15001672      | 2               |
| 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 Extrakt (H1025)    | 16001644      | 1               |
| Hepart           | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 16001644/0    | 1               |
| Hepart           | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 16001644/1    | 3               |
| Hepart           | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 16001644/3    | 5               |
| Hepart           | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 16001644/4    | 3               |
| Hepart           | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 17000202/0    | 1               |
| Hepart           | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 17000203/0    | 2               |
| 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...  | 17000205/0    | 2               |
| 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               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz                      | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------------------|------------|----------|
| 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 | 6        |
| 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        |
| 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        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------------------|------------|----------|
| 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        |
| 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 Extrakt (H1025)    | 21000565   | 1        |
| Hepart    | Isoflavone Extrakt (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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                      | Charge     | Spektren |
|-------------------------|-------------------------------|------------|----------|
| Phönix                  | Antioxidantien NAT Komple...  | 16000376   | 1        |
| Purren Apotheke         | Glutathion (H1020)            | 1254955501 | 1        |
| Purren Apotheke         | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 1314955701 | 1        |
| Unisan 02.04.2016       | Bioflavonoide Komplex (H1006) | 14001675/2 | 1        |
| Unisan 02.04.2016       | Isoflavone Extrakt (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 2.10.2015        | Isoflavone Extrakt (H1025)    | 15000205/0 | 3        |
| Unisan Gmbh, 78465 K... | Antioxidantien NAT Komple...  | 52201      | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 K... | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 55401      | 1        |
| Unisan Gmbh, 78465 K... | Calcium L-(+) -Lactat Kom...  | 55501      | 2        |
| Unisan Gmbh, 78465 K... | Antioxidantien NAT Komple...  | 67301      | 1        |
| Unisan/Hepart AG        | Isoflavone Extrakt (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                  | Bioflavonoide Komplex (H1006) |            | 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        |
| 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                  | 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 Extrakt (H1025)    | 15000205   | 1        |
| Unisan                  | Isoflavone Extrakt (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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge     | Spektren |
|-----------|-------------------------------|------------|----------|
| 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        |
| 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      | 1        |
| UNISAN    | Glutathion (H1020)            | 40201      | 2        |
| 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge  | Spektren |
|-----------|-------------------------------|---------|----------|
| Unisan    | Isoflavone Extrakt (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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 7740            | 0              | 21 416          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 7933            | 56             | 15 715          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 640             | 38             | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9331 %) | 100,0000 % (> 99,9225 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8603 %) | 99,2990 % (> 99,2615 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7656 %) | 94,3953 % (> 93,9528 %)  |

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

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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                      | 36,19                           |
| 80313     | 80313              | 0,00                      | 32,07                           |
| 80315     | 80315              | 0,00                      | 37,94                           |
| 80316     | 80316              | 0,00                      | 33,79                           |
| 80317     | 80317              | 0,00                      | 39,26                           |
| 80318     | 80318              | 0,00                      | 33,54                           |
| 80322     | 80322              | 0,00                      | 40,38                           |
| 80323     | 80323              | 0,00                      | 44,23                           |
| 80327     | 80327              | 0,00                      | 43,68                           |
| 80329     | 80329              | 0,00                      | 35,07                           |
| 80337     | 80337              | 0,00                      | 38,53                           |
| 80342     | 80342              | 0,00                      | 23,54                           |
| 80345     | 80345              | 0,00                      | 41,61                           |
| 80346     | 80346              | 0,00                      | 47,90                           |
| 80349     | 80349              | 0,00                      | 44,77                           |
| 80352     | 80352              | 0,00                      | 13,37                           |
| 80380     | 80380              | 0,00                      | 18,64                           |
| 80390     | 80390              | 0,00                      | 31,53                           |
| 80391     | 80391              | 0,00                      | 30,35                           |
| 80392     | 80392              | 0,00                      | 33,26                           |
| 80398     | 80398              | 0,00                      | 19,55                           |
| 80404     | 80404              | 0,00                      | 32,90                           |
| 80405     | 80405              | 0,00                      | 33,99                           |
| 80411     | 80411              | 0,00                      | 41,73                           |
| 80419     | 80419              | 0,00                      | 35,27                           |
| 80422     | 80422              | 0,00                      | 42,38                           |
| 80430     | 80430              | 0,00                      | 23,96                           |
| 80431     | 80431              | 0,00                      | 42,99                           |
| 80432     | 80432              | 0,00                      | 40,69                           |
| 80469     | 80469              | 0,00                      | 33,01                           |
| 80473     | 80473              | 0,00                      | 31,78                           |
| 80476     | 80476              | 0,00                      | 27,76                           |
| 80477     | 80477              | 0,00                      | 44,78                           |
| 80479     | 80479              | 0,00                      | 37,39                           |
| 80485     | 80485              | 0,00                      | 41,11                           |
| 80486     | 80486              | 0,00                      | 44,33                           |
| 80487     | 80487              | 0,00                      | 43,16                           |
| 80490     | 80490              | 0,00                      | 19,61                           |
| 80492     | 80492              | 0,00                      | 28,32                           |
| 80504     | 80504              | 0,00                      | 33,53                           |
| 80505     | 80505              | 0,00                      | 37,05                           |
| 80506     | 80506              | 0,00                      | 35,05                           |
| 80507     | 80507              | 0,00                      | 37,84                           |
| 80508     | 80508              | 0,00                      | 34,96                           |
| 80509     | 80509              | 0,00                      | 36,21                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 80521            | 80521                          | 0,00                                 | 43,13                                      |
| 80522            | 80522                          | 0,00                                 | 41,58                                      |
| 80525            | 80525                          | 0,00                                 | 44,17                                      |
| 80526            | 80526                          | 0,00                                 | 42,07                                      |
| 80527            | 80527                          | 0,00                                 | 43,36                                      |
| 80529            | 80529                          | 0,00                                 | 34,95                                      |
| 80566            | 80566                          | 0,00                                 | 27,10                                      |
| 80583            | 80583                          | 0,00                                 | 21,23                                      |
| 80607            | 80607                          | 0,00                                 | 31,40                                      |
| 80609            | 80609                          | 0,00                                 | 30,72                                      |
| 80613            | 80613                          | 0,00                                 | 31,47                                      |
| 80616            | 80616                          | 0,00                                 | 31,90                                      |
| 80618            | 80618                          | 0,00                                 | 34,05                                      |
| 80619            | 80619                          | 0,00                                 | 34,74                                      |
| 80621            | 80621                          | 0,00                                 | 30,74                                      |
| 80624            | 80624                          | 0,00                                 | 31,08                                      |
| 80632            | 80632                          | 0,00                                 | 30,99                                      |
| 80636            | 80636                          | 0,00                                 | 19,88                                      |
| 80637            | 80637                          | 0,00                                 | 44,31                                      |
| 80638            | 80638                          | 0,00                                 | 45,45                                      |
| 80640            | 80640                          | 0,00                                 | 45,08                                      |
| 80642            | 80642                          | 0,00                                 | 43,80                                      |
| 80643            | 80643                          | 0,00                                 | 44,00                                      |
| 80646            | 80646                          | 0,00                                 | 43,82                                      |
| 80647            | 80647                          | 0,00                                 | 45,26                                      |
| 80648            | 80648                          | 0,00                                 | 43,63                                      |
| 80656            | 80656                          | 0,00                                 | 30,57                                      |
| 80657            | 80657                          | 0,00                                 | 30,03                                      |
| 80658            | 80658                          | 0,00                                 | 29,45                                      |
| 80660            | 80660                          | 0,00                                 | 23,15                                      |
| 80672            | 80672                          | 0,00                                 | 31,73                                      |
| 80707            | 80707                          | 0,00                                 | 46,75                                      |
| 80709            | 80709                          | 0,00                                 | 47,09                                      |
| 80711            | 80711                          | 0,00                                 | 45,40                                      |
| 80712            | 80712                          | 0,00                                 | 47,58                                      |
| 80715            | 80715                          | 0,00                                 | 46,63                                      |
| 80719            | 80719                          | 0,00                                 | 41,17                                      |
| 80722            | 80722                          | 0,00                                 | 46,11                                      |
| 80724            | 80724                          | 0,00                                 | 46,36                                      |
| 80729            | 80729                          | 0,00                                 | 48,16                                      |
| 80732            | 80732                          | 0,00                                 | 45,79                                      |
| 80734            | 80734                          | 0,00                                 | 47,08                                      |
| 80740            | 80740                          | 0,00                                 | 45,13                                      |
| 80741            | 80741                          | 0,00                                 | 45,71                                      |
| 80768            | 80768                          | 0,00                                 | 37,07                                      |
| 80783            | 80783                          | 0,00                                 | 34,90                                      |
| 80815            | 80815                          | 0,00                                 | 38,71                                      |
| 80827            | 80827                          | 0,00                                 | 45,62                                      |
| 80853            | 80853                          | 0,00                                 | 28,90                                      |
| 80864            | 80864                          | 0,00                                 | 18,85                                      |
| 80878            | 80878                          | 0,00                                 | 34,15                                      |
| 80946            | 80946                          | 0,00                                 | 24,95                                      |
| 80953            | 80953                          | 0,00                                 | 38,11                                      |
| 80956            | 80956                          | 0,00                                 | 17,24                                      |
| 80980            | 80980                          | 0,00                                 | 41,95                                      |
| 80986            | 80986                          | 0,00                                 | 27,87                                      |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80987     | 80987                  | 0,00                         | 26,88                              |
| 80990     | 80990                  | 0,00                         | 42,15                              |
| 81001     | 81001                  | 0,00                         | 19,36                              |
| 81005     | 81005                  | 0,00                         | 31,40                              |
| 81016     | 81016                  | 0,00                         | 39,92                              |
| 81041     | 81041                  | 0,00                         | 30,00                              |
| 81042     | 81042                  | 0,00                         | 29,16                              |
| 81133     | 81133                  | 0,00                         | 18,97                              |
| 81136     | 81136                  | 0,00                         | 32,75                              |
| 81150     | 81150                  | 0,00                         | 30,01                              |
| 81151     | 81151                  | 0,00                         | 74,14                              |
| 81170     | 81170                  | 0,00                         | 72,48                              |
| 81171     | 81171                  | 0,00                         | 43,98                              |
| 81172     | 81172                  | 0,00                         | 51,34                              |
| 81183     | 81183                  | 0,00                         | 40,99                              |
| 81202     | 81202                  | 0,00                         | 32,72                              |
| 81215     | 81215                  | 0,00                         | 23,84                              |
| 81251     | 81251                  | 0,00                         | 30,46                              |
| 81271     | 81271                  | 0,00                         | 42,97                              |
| 81315     | 81315                  | 0,00                         | 26,79                              |
| 81316     | 81316                  | 0,00                         | 21,89                              |
| 81329     | 81329                  | 0,00                         | 36,74                              |
| 81334     | 81334                  | 0,00                         | 63,30                              |
| 81338     | 81338                  | 0,00                         | 43,25                              |
| 81345     | 81345                  | 0,00                         | 36,39                              |
| 81357     | 81357                  | 0,00                         | 30,98                              |
| 81375     | 81375                  | 0,00                         | 33,37                              |
| 81378     | 81378                  | 0,00                         | 25,86                              |
| 81388     | 81388                  | 0,00                         | 32,82                              |
| 81390     | 81390                  | 0,00                         | 17,25                              |
| 81399     | 81399                  | 0,00                         | 40,38                              |
| 81412     | 81412                  | 0,00                         | 21,02                              |
| 81415     | 81415                  | 0,00                         | 41,28                              |
| 81435     | 81435                  | 0,00                         | 26,30                              |
| 81439     | 81439                  | 0,00                         | 34,33                              |
| 81449     | 81449                  | 0,00                         | 24,95                              |
| 81450     | 81450                  | 0,00                         | 15,94                              |
| 81451     | 81451                  | 0,00                         | 15,61                              |
| 81460     | 81460                  | 0,00                         | 23,19                              |
| 81461     | 81461                  | 0,00                         | 28,86                              |
| 81476     | 81476                  | 0,00                         | 26,59                              |
| 81481     | 81481                  | 0,00                         | 18,25                              |
| 81482     | 81482                  | 0,00                         | 37,45                              |
| 81488     | 81488                  | 0,00                         | 29,28                              |
| 81512     | 81512                  | 0,00                         | 37,48                              |
| 81529     | 81529                  | 0,00                         | 22,80                              |
| 81533     | 81533                  | 0,00                         | 36,70                              |
| 81534     | 81534                  | 0,00                         | 28,38                              |
| 81535     | 81535                  | 0,00                         | 35,52                              |
| 81539     | 81539                  | 0,00                         | 36,32                              |
| 81541     | 81541                  | 0,00                         | 25,72                              |
| 81555     | 81555                  | 0,00                         | 32,20                              |
| 81570     | 81570                  | 0,00                         | 39,74                              |
| 81571     | 81571                  | 0,00                         | 39,10                              |
| 81572     | 81572                  | 0,00                         | 39,45                              |
| 81576     | 81576                  | 0,00                         | 41,23                              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 81593            | 81593                          | 0,00                                 | 20,98                                      |
| 81625            | 81625                          | 0,00                                 | 14,61                                      |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hefe (H1525)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006098-2025-06-19  
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)            | 2     | 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) | 30,49                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 33,77                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 33,90                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                  | 38,98                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 39,55                  | —                              |
| $\alpha$ -Liponsäure (H1000)       | 44,63                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                 | 49,42                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                | 55,72                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Hefe (H1525) | 25000224 | 81644     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hefe (H1525)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 34,37                           |
| 81644     | 81644              | 0,00                      | 33,77                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Histaminblock Komplex (H1117)                                   |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80896-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Histaminblock Komplex (H1117)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)          | 19,39                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)          | 19,94                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                     | 22,32                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)     | 30,66                  | —                              |
| Chaga (H1011)                      | 30,81                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                  | 36,07                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)             | 36,19                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 36,49                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                | 39,63                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082)  | 41,33                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)       | 46,38                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)               | 46,50                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 46,97                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 49,07                  | —                              |
| Kalium (H1030)                     | 54,00                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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       |

- 23869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 116          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| 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 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 19,94                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kakao (H1521)</b>                                            |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006306-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)            | 25,34                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)    | 28,07                  | —                              |
| PET Basis (H1503)          | 31,71                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)     | 43,56                  | —                              |
| Kupfer (H1032)             | 46,56                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)          | 46,82                  | —                              |
| Chiasamenprotein (H1506)   | 48,41                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504) | 50,36                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 046 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 110             | 0              | 29 046          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 94,5455 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 25,34                           |
| 81548     | 81548              | 0,00                      | 26,54                           |
| 81549     | 81549              | 0,00                      | 28,07                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kalium (H1030)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80043-2025-06-19  
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)          | 11    | 19    | 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)                         | 41,87                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 48,34                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                     | 50,43                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002232      | 81563     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002225      | 81566     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002230      | 81567     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.



- 530 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 28 626 Spektren aus insgesamt 584 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 860 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kalium (H1030)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24001742       | 81558     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002229       | 81562     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002231       | 81564     | 40       |
| Hepart    | Kalium (H1030) | 24002207       | 81565     | 40       |

- 23 049 Spektren aus insgesamt 508 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 530             | 0              | 28 626          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 860             | 0              | 23 049          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8623 %) | 100,0000 % (> 99,3023 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7695 %) | 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                      | 37,77                           |
| 80571     | 80571              | 0,00                      | 47,46                           |
| 80574     | 80574              | 0,00                      | 48,41                           |
| 80576     | 80576              | 0,00                      | 49,34                           |
| 80578     | 80578              | 0,00                      | 48,60                           |
| 80868     | 80868              | 0,00                      | 49,53                           |
| 81154     | 81154              | 0,00                      | 43,67                           |
| 81396     | 81396              | 0,00                      | 47,94                           |
| 81563     | 81563              | 0,00                      | 41,93                           |
| 81566     | 81566              | 0,00                      | 47,22                           |
| 81567     | 81567              | 0,00                      | 52,57                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Karotte (H1513)/Rote Bete (H1515)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006064-2025-06-19  
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)                  | 11,45                  | —                              |
| Grünkohl (H1126)                      | 21,20                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 21,81                  | —                              |
| Brokkoli (H1512)                      | 24,12                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 27,46                  | —                              |
| Kohlmix (H1514)                       | 27,65                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 28,08                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 28,23                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 28,49                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 29,64                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 30,88                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 31,61                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 32,43                  | —                              |
| Granatapfel (H1520)                   | 36,41                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 36,74                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 37,72                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 38,60                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 39,19                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 40,10                  | —                              |
| Cranberry (H1519)                     | 41,01                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 44,98                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 47,63                  | —                              |
| Eisen (H1015)                         | 48,83                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 49,17                  | —                              |
| Waldbeere (H1524)                     | 52,74                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 956 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Karotte (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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 28 956          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 29,60                           |
| 81475     | 81475              | 0,00                      | 21,20                           |
| 81499     | 81499              | 0,00                      | 28,75                           |
| 81521     | 81521              | 0,00                      | 26,71                           |
| 81538     | 81538              | 0,00                      | 27,60                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Koffein Guarana Extrakt (H1425)                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10002191-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Koffein Guarana Extrakt (H1425)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 2     | 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)                      | 15,05                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 22,19                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 24,63                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 26,19                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 28,96                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 33,79                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 40,07                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 41,33                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 43,95                  | —                              |
| Bioflavonoide Komplex (H1006)           | 45,36                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 47,06                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)         | 47,66                  | —                              |
| Griffonia (H1035)                       | 48,86                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Koffein Guarana Extrakt (...) | 24001401   | 81553     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Koffein Guarana Extrakt (H1425)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 29,94                           |
| 81553     | 81553              | 0,00                      | 30,50                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kokos (H1522)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006010-2025-06-19  
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)           | 3     | 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)                    | 13,77                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 15,22                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 19,69                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 19,70                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)        | 22,15                  | —                              |
| Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129) | 24,76                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 25,02                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 26,19                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                       | 28,42                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 37,38                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 37,62                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 38,25                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 41,03                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 41,81                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 44,33                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 45,04                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 45,59                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 47,51                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Kokos (H1522) | 23001797 | 81639     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kokos (H1522)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 23,97                           |
| 81463     | 81463              | 0,00                      | 25,54                           |
| 81639     | 81639              | 0,00                      | 22,06                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Kollagenpeptide-MTC (H1125)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006002-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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     | 2     | 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)             | 25,91                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 30,60                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 37,90                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)      | 42,09                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)              | 49,44                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kollagenpeptide-MTC (H1125)*.
- 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    | Kollagenpeptide-MTC (H1125) | 24001329/0 | 81552     | 40       |
| Hepart    | Kollagenpeptide-MTC (H1125) | 25000249   | 81637     | 40       |

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 81432     | 81432              | 0,00                      | 31,42                           |
| 81496     | 81496              | 0,00                      | 31,51                           |
| 81510     | 81510              | 0,00                      | 30,60                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Konjak Glucomannan (H1530)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006305-2025-06-19  
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) | 2     | 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)                         | 11,04                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)                 | 15,20                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                       | 16,94                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                  | 17,18                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)          | 17,19                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                  | 18,37                  | —                              |
| Lycopen (H1058)                         | 19,80                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)                | 20,09                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)            | 21,71                  | —                              |
| Bor (H1005)                             | 22,34                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                  | 23,63                  | —                              |
| Zink (H1110)                            | 24,12                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 25,04                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                     | 28,51                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 28,70                  | —                              |
| Selen (H1067)                           | 29,35                  | —                              |
| Silicium (H1070)                        | 29,65                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)             | 29,91                  | —                              |
| Baobab (H1410)                          | 30,04                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 30,81                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)              | 32,03                  | —                              |
| Biotin (H1007)                          | 32,24                  | —                              |
| Guar-Granulat (H1023)                   | 32,58                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)         | 33,23                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 33,24                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                     | 34,51                  | —                              |
| Vitamin D3 (H1105)                      | 35,95                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404)      | 37,09                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 37,36                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                   | 40,78                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 42,26                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 42,50                  | —                              |
| Chrom (H1012)                           | 43,65                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)                 | 43,92                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                       | 43,93                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                       | 44,47                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 44,66                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                   | 45,34                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aroma Orange (H1405)       | 46,86                  | –                              |
| Orthocolon Komplex (H1800) | 49,39                  | –                              |
| Safran Blüten (H1435)      | 49,99                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Konjak Glucomannan (H1530) | 25000048 | 81643     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Konjak Glucomannan (H1530)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.



- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 11,04                           |
| 81643     | 81643              | 0,00                      | 16,57                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Kreatin (H1031)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80149-2025-06-19  
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     | 3     | 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)        | 29,22                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)            | 43,97                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 49,81                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)              | 50,54                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 876 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kreatin (H1031)*.
- 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    | Kreatin (H1031) | 17001177 | 80918     | 40       |
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 18001411 | 81115     | 40       |
| Hepart    | Kreatin (H1031) | 24001358 | 81554     | 40       |

- 23 789 Spektren aus insgesamt 524 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 28 876          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 23 789          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8639 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8009 %) | 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                      | 47,01                           |
| 80441     | 80441             | 0,00                      | 53,28                           |
| 80627     | 80627             | 0,00                      | 44,08                           |
| 80628     | 80628             | 0,00                      | 49,73                           |
| 81295     | 81295             | 0,00                      | 50,52                           |
| 81543     | 81543             | 0,00                      | 49,81                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kürbiskernprotein (H1509)</b>                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006065-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)                | 15,99                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                  | 27,85                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)     | 28,97                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                  | 31,48                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                 | 32,00                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                  | 40,22                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)     | 40,59                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)          | 41,28                  | —                              |
| Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510) | 45,57                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)             | 46,08                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                  | 50,97                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56035 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.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kürbiskernprotein (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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 076          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 22,72                           |
| 81532     | 81532              | 0,00                      | 33,46                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Arginin (H1036)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80026-2025-06-19  
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     | 10    | 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)                         | 39,82                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 42,22                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 42,70                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 46,17                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 51,27                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 906 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Arginin (H1036)*.
- 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-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) | 25000335 | 81615     | 40       |
| Hepart    | L-Arginin (H1036) | 16000950 | 80808     | 40       |

- 23 469 Spektren aus insgesamt 516 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 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        |
| Flaigg Ag CH-4147 Ae... | L-Arginin (H1036) | 17000878/0 | 2        |
| 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) | 66501      | 1        |
| Hepart                  | L-Arginin (H1036) | 16000949/0 | 2        |
| 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 | 11       |
| 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) | 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 250             | 0              | 28 906          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 440             | 0              | 23 469          |
| <b>Typ C</b> | 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 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8626 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7708 %) | 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                      | 51,58                           |
| 80807     | 80807              | 0,00                      | 46,52                           |
| 80867     | 80867              | 0,00                      | 40,23                           |
| 80876     | 80876              | 0,00                      | 42,07                           |
| 81113     | 81113              | 0,00                      | 41,20                           |
| 81371     | 81371              | 0,00                      | 50,77                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Carnitin (H1038)                                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80013-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Carnitin (H1038); Carnitin (H1038)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)      | 11    | 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)    | 17,78                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 20,93                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)         | 22,67                  | —                              |
| Koffein Guarana Extrakt (H1425)         | 23,92                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 24,23                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 25,36                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 26,61                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 27,61                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 27,96                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 29,19                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 34,06                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 38,04                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 38,06                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                    | 38,15                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 43,20                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 43,47                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 43,66                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 43,93                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)              | 46,37                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1509)               | 46,82                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)                 | 49,52                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                       | 49,65                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 50,00                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 026010    | 80344     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 130605300 | 80371     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 130605302 | 80483     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000052  | 80557     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000054  | 80559     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 16000453  | 80787     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 18000538  | 81045     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 21000309  | 81350     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 23000597  | 81472     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 23000596  | 81487     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 24001066  | 81598     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 28 656 Spektren aus insgesamt 584 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnitin (H1038)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000053 | 80558     | 60       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 15000055 | 80560     | 60       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 16000450 | 80788     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 16000451 | 80817     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 16000454 | 80818     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 18000539 | 81046     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 18000418 | 81047     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 20001491 | 81289     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 19001233 | 81290     | 40       |
| Hepart    | L-Carnitin (H1038) | 20001492 | 81293     | 40       |

- 23 469 Spektren aus insgesamt 517 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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) | 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 | 10       |
| 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        |
| Unisan                  | L-Carnitin (H1038) | 1184965901 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 500             | 0              | 28 656          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 440             | 0              | 23 469          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8626 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7689 %) | 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                      | 23,92                           |
| 80371     | 80371              | 0,00                      | 37,32                           |
| 80483     | 80483              | 0,00                      | 31,81                           |
| 80557     | 80557              | 0,00                      | 32,94                           |
| 80559     | 80559              | 0,00                      | 33,58                           |
| 80787     | 80787              | 0,00                      | 35,12                           |
| 81045     | 81045              | 0,00                      | 32,62                           |
| 81350     | 81350              | 0,00                      | 33,66                           |
| 81472     | 81472              | 0,00                      | 30,91                           |
| 81487     | 81487              | 0,00                      | 20,83                           |
| 81598     | 81598              | 0,00                      | 29,19                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Carnosin (H1041)                                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80153-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Carnosin (H1041); Carnosin (H1041)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)      | 3     | 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) | 44,92                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | L-Carnosin (H1041) | 21002214 | 81638     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 28 976 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Carnosin (H1041)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Carnosin (H1041) | 18001109 | 81071     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 28 976          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9336 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7979 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80393     | 80393              | 0,00                      | 85,25                           |
| 80452     | 80452              | 0,00                      | 78,93                           |
| 80655     | 80655              | 0,00                      | 82,94                           |
| 81638     | 81638              | 0,00                      | 82,34                           |

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 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Leaky Gut Komplex (H1802)                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81039-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Leaky Gut Komplex (H1802)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                       | 10,65                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 16,53                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 16,56                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)        | 17,95                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 19,85                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)                 | 22,62                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 25,29                  | —                              |
| PET Coenzym Q10 (H1505)               | 27,54                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 29,12                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)                | 29,73                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 31,67                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 33,19                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 35,83                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)       | 37,05                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 38,45                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 39,28                  | —                              |
| Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129) | 39,39                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 40,00                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 40,53                  | —                              |
| Kokos (H1522)                         | 40,53                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 41,11                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 43,51                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 45,14                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 45,35                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)            | 47,59                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 48,14                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                      | 48,26                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)        | 48,74                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 48,81                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 49,09                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 49,47                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 50,62                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leaky Gut Komplex (H1802)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Leaky Gut Komplex (H1802) | 18000639 | 81040     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 81039     | 81039                  | 0,00                         | 29,12                              |
| 81270     | 81270                  | 0,00                         | 20,24                              |
| 81417     | 81417                  | 0,00                         | 21,19                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Leber Niere Komplex (H1801)                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 81036-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Leber Niere Komplex (H1801)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 29,98                  | —                              |
| Taurin (H1084)                  | 73,67                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 29,98                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Glutamin (H1043)                                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80089-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Glutamin (H1043); Glutamin (H1043)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)       | 35,50                  | —                              |
| PET Haut und Haare (H1504)      | 37,75                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 40,07                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 40,36                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 40,96                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)             | 41,81                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)           | 42,33                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1509)       | 50,04                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 836 Spektren aus insgesamt 588 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Glutamin (H1043)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 16000941   | 80803     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 16000942   | 80804     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 17000902   | 80930     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 17000901   | 80931     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 19000531   | 81190     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 19000650/0 | 81191     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 21000248   | 81351     | 40       |
| Hepart    | L-Glutamin (H1043) | 21001702   | 81363     | 50       |

- 23 579 Spektren aus insgesamt 519 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 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        |
| 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   | 3        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 28 836          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 330             | 0              | 23 579          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8627 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7715 %) | 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                      | 35,50                           |
| 80551     | 80551              | 0,00                      | 39,68                           |
| 80552     | 80552              | 0,00                      | 37,75                           |
| 80802     | 80802              | 0,00                      | 43,69                           |
| 81263     | 81263              | 0,00                      | 44,59                           |
| 81264     | 81264              | 0,00                      | 42,57                           |
| 81410     | 81410              | 0,00                      | 43,57                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Isoleucin (H1045)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80134-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Isoleucin (H1045); Isoleucin (H1045)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                | 18,39                  | —                              |
| L-Valin (H1056)                 | 21,38                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 74,81                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 896 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Isoleucin (H1045)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 17000900 | 80909     | 40       |
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 18001412 | 81111     | 40       |

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| 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) | 17000900/0  | 2        |
| Hepart AG               | L-Isoleucin (H1045) | 1805027701  | 2        |
| Hepart AG               | L-Isoleucin (H1045) | 66301       | 1        |
| Hepart                  | L-Isoleucin (H1045) | 150001640-2 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Spektren |
|-----------|---------------------|------------|----------|
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 15001640-2 | 2        |
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 15001641-0 | 2        |
| Hepart    | L-Isoleucin (H1045) | 17000900   | 1        |
| Unisan    | L-Isoleucin (H1045) | 15001640   | 1        |
| Unisan    | L-Isoleucin (H1045) | 15001641   | 2        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 28 896          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7814 %) | 75,0000 % (> 62,5000 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80368     | 80368                  | 0,00                         | 32,42                              |
| 80498     | 80498                  | 0,00                         | 32,78                              |
| 80678     | 80678                  | 0,00                         | 33,01                              |
| 80679     | 80679                  | 0,00                         | 29,17                              |
| 81485     | 81485                  | 0,00                         | 42,91                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Leucin (H1046)</b>                                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80150-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Leucin (H1046); Leucin (H1046)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 38,24                  | –                              |
| L-Valin (H1056)     | 46,83                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 966 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Leucin (H1046)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 15000283 | 80570     | 60       |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 18001305 | 81074     | 40       |
| Hepart    | L-Leucin (H1046) | 20001576 | 81286     | 40       |

- 23 769 Spektren aus insgesamt 524 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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               | 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 GmbH, 78465 K... | L-Leucin (H1046) | 52601      | 2        |
| Unisan/Hepart AG        | L-Leucin (H1046) | 52601      | 1        |
| Unisan                  | L-Leucin (H1046) | 15000283   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------|------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 28 966          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 23 769          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9336 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8637 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7882 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80333     | 80333                  | 0,00                         | 43,65                              |
| 80410     | 80410                  | 0,00                         | 50,05                              |
| 81362     | 81362                  | 0,00                         | 48,15                              |
| 81428     | 81428                  | 0,00                         | 56,00                              |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Lysin (H1047)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80151-2025-06-19  
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) | 49,05                  | —                              |
| L-Carnosin (H1041)              | 53,50                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 726 Spektren aus insgesamt 587 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 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       |

- 23 749 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| HCK                     | L-Lysin (H1047) | 15000372   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 430             | 0              | 28 726          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 23 749          |
| <b>Typ C</b> | 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 (Erkennungsrates)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrates          |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8635 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7734 %) | 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                      | 50,30                           |
| 80360     | 80360              | 0,00                      | 60,36                           |
| 80453     | 80453              | 0,00                      | 52,20                           |
| 80458     | 80458              | 0,00                      | 53,50                           |
| 80468     | 80468              | 0,00                      | 61,59                           |
| 80562     | 80562              | 0,00                      | 59,26                           |
| 80847     | 80847              | 0,00                      | 69,52                           |
| 81131     | 81131              | 0,00                      | 65,25                           |
| 81376     | 81376              | 0,00                      | 49,05                           |
| 81413     | 81413              | 0,00                      | 68,60                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Ornithin (H1048)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80175-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Ornithin (H1048); Ornithin (H1048)

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)   | 25,78                  | –                              |
| L-Tyrosin (H1054) | 47,31                  | –                              |
| Glycin (H1021)    | 62,89                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 846 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-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       |

- 23 809 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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) | 16000935/1 | 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        |
| Hepart          | L-Ornithin (H1048) | 16000935-2 | 2        |
| Purren Apotheke | L-Ornithin (H1048) | 1817979301 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz           | Charge     | Spektren |
|------------------|--------------------|------------|----------|
| Unisan/Hepart AG | L-Ornithin (H1048) | 27001      | 2        |
| Unisan           | L-Ornithin (H1048) | 16000935/0 | 3        |
| 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 Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 28 846          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 23 809          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 5              | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8643 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7829 %) | 77,2727 % (> 63,6364 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80629     | 80629                  | 0,00                         | 75,78                              |
| 80667     | 80667                  | 0,00                         | 74,18                              |
| 80669     | 80669                  | 0,00                         | 78,66                              |
| 80811     | 80811                  | 0,00                         | 65,54                              |
| 81321     | 81321                  | 0,00                         | 71,19                              |
| 81366     | 81366                  | 0,00                         | 63,12                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | L-Phenylalanin (H1049)                                          |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80090-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Phenylalanin (H1049); Phenylalanin (H1049)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)  | 5     | 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) | 25,75                  | –                              |
| L-Valin (H1056)      | 83,41                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | L-Phenylalanin (H1049) | 23002070 | 81649     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 28 946 Spektren aus insgesamt 590 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Phenylalanin (H1049)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Phenylalanin (H1049) | 17000876 | 80916     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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.

- 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 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-Phenylalanin (H1049)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *L-Phenylalanin (H1049)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 210             | 0              | 28 946          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7796 %) | 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                      | 40,84                           |
| 80852     | 80852              | 0,00                      | 40,36                           |
| 81167     | 81167              | 0,00                      | 40,94                           |
| 81359     | 81359              | 0,00                      | 47,87                           |
| 81649     | 81649              | 0,00                      | 42,91                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Threonin (H1052)</b>                                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80107-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Threonin (H1052); Threonin (H1052)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 48,60                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 056 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Threonin (H1052)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Threonin (H1052) | 17000875 | 80920     | 40       |
| Hepart    | L-Threonin (H1052) | 18001023 | 81077     | 40       |

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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        |
| Unisan          | L-Threonin (H1052) | 14001718/7 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge | Spektren |
|-----------|--------------------|--------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 29 056          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9340 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7808 %) | 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                      | 55,45                           |
| 81018     | 81018              | 0,00                      | 58,69                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Tryptophan (H1053)</b>                                     |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80127-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Tryptophan (H1053); Tryptophan (H1053)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)          | 31,37                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 61,37                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 28 886 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Tryptophan (H1053)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Tryptophan (H1053) | 15000443 | 80582     | 60       |
| Hepart    | L-Tryptophan (H1053) | 19001101 | 81219     | 40       |

- 23 809 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Fagron    | L-Tryptophan (H1053) | 1824027901 | 2        |
| 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) | 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) | 16001404/3  | 3        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 28 886          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 23 809          |
| <b>Typ C</b> | 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 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8643 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,7712 %) | 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                      | 33,52                           |
| 80581     | 80581              | 0,00                      | 46,27                           |
| 80845     | 80845              | 0,00                      | 61,37                           |
| 80846     | 80846              | 0,00                      | 60,38                           |
| 81284     | 81284              | 0,00                      | 52,50                           |
| 81379     | 81379              | 0,00                      | 69,10                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>L-Tyrosin (H1054)</b>                                        |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80121-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

L-Tyrosin (H1054); Tyrosin (H1054)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Tyrosin (H1054)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 64,05                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 956 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 23 829 Spektren aus insgesamt 525 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 28 956          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 23 829          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 9              | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8649 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7808 %) | 64,0000 % (> 52,0000 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80386     | 80386             | 0,00                      | 86,80                           |
| 80704     | 80704             | 0,00                      | 90,79                           |
| 81050     | 81050             | 0,00                      | 87,46                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510)                             |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006135-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)                | 21,06                  | —                              |
| Amino V Komplex (H1400)            | 23,04                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)               | 24,01                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 27,56                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                 | 42,75                  | —                              |
| Erbsenprotein BCAA Komplex (H1507) | 49,86                  | —                              |
| a-Liponsäure (H1000)               | 50,48                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 81484            | 81484                     | 0,00                             | 24,33                                  |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Valin (H1056)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80145-2025-06-19  
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) | 51,30                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 966 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *L-Valin (H1056)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | L-Valin (H1056) | 15001436 | 80670     | 60       |

- 23 849 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 15 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 28 966          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 52              | 8              | 23 849          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 0              | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9336 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8659 %) | 86,6667 % (> 81,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7913 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 80520     | 80520             | 0,00                      | 72,63                           |
| 80844     | 80844             | 0,00                      | 64,50                           |
| 81401     | 81401             | 0,00                      | 60,44                           |
| 81494     | 81494             | 0,00                      | 65,01                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels 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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magen Komplex (H1532)                                           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006507-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magen Komplex (H1532)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)* 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 (H1532)   | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)* 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 (H1532)* 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 |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Hefe (H1525)                       | 30,60                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004) | 35,57                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)    | 35,98                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)            | 37,27                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                 | 37,67                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)      | 38,64                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                  | 40,45                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 42,92                  | —                              |
| $\alpha$ -Liponsäure (H1000)       | 46,41                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                 | 46,54                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)                  | 53,89                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)* 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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Magen Komplex (H1532) | 24001421 | 81561     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 29116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)*.
- 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.
- 23909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 (H1532)*.
- 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 (H1532)* 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 (H1532)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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              | 29 116          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 2970            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magen Komplex (H1532)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 81561     | 81561              | 0,00                      | 35,98                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)           |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80061-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080); Magnesium (H1060); Spurenelemente JK Komplex (H1080)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 14    | 42    | 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) | 29,73                  | –                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)  | 41,79                  | –                              |
| Coenzym Q10 (H1013)        | 54,33                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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    | Magnesium (H1060)            | 24002348         | 81577     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Magnesium (H1060)            | 24002319         | 81579     | 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 |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex... | 072901   | 80701     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex... | 15000526 | 80766     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Spurenelemente JK Komplex... | 18000455 | 81029     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 700 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 28 456 Spektren aus insgesamt 581 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 1930 Spektren von 42 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesium (H1060) / Spurenelemente JK Komplex (H1080)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 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    | Magnesium (H1060)            | 24002317           | 81578     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)            | 24002372           | 81580     | 40       |
| Hepart    | Magnesium (H1060)            | 24002373           | 81581     | 40       |
| 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       |

- 21 979 Spektren aus insgesamt 485 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|------------------|------------------------------|------------|----------|
| 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        |
| 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      | 8        |
| 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)            | 16000265/1 | 3        |
| 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------|----------|
| Hepart                  | Magnesium (H1060)            | 18000952/0 | 1        |
| Hepart                  | Magnesium (H1060)            | 18000953   | 1        |
| Hepart                  | Magnesium (H1060)            | 18000953/0 | 1        |
| Hepart                  | Magnesium (H1060)            | 1900       | 1        |
| 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      | 3        |
| 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)            | 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 700             | 0              | 28 456          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1930            | 0              | 21 979          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 173             | 20             | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 99,1429 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8621 %) | 100,0000 % (> 99,6891 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7670 %) | 89,6373 % (> 88,0829 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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                      | 83,27                           |
| 80387     | 80387              | 0,00                      | 36,12                           |
| 80388     | 80388              | 0,00                      | 35,74                           |
| 80389     | 80389              | 0,00                      | 37,71                           |
| 80515     | 80515              | 0,00                      | 80,86                           |
| 80701     | 80701              | 0,00                      | 38,77                           |
| 80766     | 80766              | 0,00                      | 51,17                           |
| 80767     | 80767              | 0,00                      | 61,73                           |
| 80770     | 80770              | 0,00                      | 56,09                           |
| 80856     | 80856              | 0,00                      | 63,12                           |
| 81029     | 81029              | 0,00                      | 29,73                           |
| 81058     | 81058              | 0,00                      | 61,95                           |
| 81327     | 81327              | 0,00                      | 44,29                           |
| 81577     | 81577              | 0,00                      | 77,68                           |
| 81579     | 81579              | 0,00                      | 80,05                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methylsulfonylmethan MSM (H1062)                                |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80102-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methylsulfonylmethan MSM (H1062); MSM (H1062)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 45,73                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.



- 28 726 Spektren aus insgesamt 587 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM ... | 16000449/0 | 80782     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Hepart    | Methylsulfonylmethan MSM ... | 20000221/0 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|------------------|------------------------------|-------------|----------|
| 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 Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylsulfonylmethan MSM (H1062)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 430             | 0              | 28 726          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7808 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80332     | 80332                  | 0,00                         | 65,01                              |
| 80467     | 80467                  | 0,00                         | 73,38                              |
| 80703     | 80703                  | 0,00                         | 68,58                              |
| 80957     | 80957                  | 0,00                         | 54,61                              |
| 81117     | 81117                  | 0,00                         | 54,33                              |
| 81262     | 81262                  | 0,00                         | 54,74                              |
| 81333     | 81333                  | 0,00                         | 45,73                              |
| 81386     | 81386                  | 0,00                         | 54,71                              |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Moringa (H1131)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 10006003-2025-06-19  
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)        | 21,27                  | —                              |
| Kakao (H1521)            | 27,37                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)   | 33,79                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)  | 36,48                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)   | 39,88                  | —                              |
| Kupfer (H1032)           | 45,73                  | —                              |
| Chiasamenprotein (H1506) | 49,38                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)      | 53,30                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 21,27                           |
| 81514     | 81514              | 0,00                      | 33,55                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Niacin (Inositol Hexanicotinat) (H1022)                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80087-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 55,63                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 876 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 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       |

- 23 749 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |
| Hepart                  | Niacin (Inositol Hexanico... | 16000750    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|------------------|------------------------------|-------------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 28 876          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 23 749          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8635 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7808 %) | 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                      | 83,40                           |
| 80465     | 80465              | 0,00                      | 88,44                           |
| 80554     | 80554              | 0,00                      | 86,26                           |
| 81116     | 81116              | 0,00                      | 55,63                           |
| 81459     | 81459              | 0,00                      | 71,79                           |
| 81544     | 81544              | 0,00                      | 75,12                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Niacin (Nicotinamid) (H1133)                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006004-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 3     | 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) | 52,30                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Niacin (Nicotinamid) (H1133) | 24000817 | 81627     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niacin (Nicotinamid) (H1133)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 58,46                           |
| 81527     | 81527              | 0,00                      | 54,98                           |
| 81627     | 81627              | 0,00                      | 59,93                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Orthovimin Neutral Komplex (H1404)                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006664-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Orthovimin Neutral Komplex (H1404)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* 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 (H1404) | 1     | 0     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* 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 (H1404)* 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)             | 21,62                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 25,59                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)            | 31,07                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 33,46                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                | 34,95                  | —                              |
| Zink (H1110)                          | 36,16                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 37,02                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 37,30                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                     | 37,70                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)           | 39,14                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 39,55                  | —                              |
| Vitamine BAG Komplex (H1091)          | 39,96                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)               | 40,22                  | —                              |
| Bor (H1005)                           | 40,48                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 40,63                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                 | 41,03                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)     | 41,49                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                     | 42,17                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 42,40                  | —                              |
| Silicium (H1070)                      | 42,74                  | —                              |
| Baobab (H1410)                        | 42,87                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 43,41                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)            | 45,59                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 48,47                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                | 48,48                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)       | 48,75                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)             | 48,97                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 48,98                  | —                              |
| Spurenelemente BAG (H1078)            | 49,44                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)           | 49,84                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* 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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Orthovimin Neutral Komple... | 24002259 | 81573     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht 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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)*.
- 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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)*.

- 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 *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* 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 (H1404)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 2970            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Orthovimin Neutral Komplex (H1404)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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 |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 81573     | 81573              | 0,00                      | 22,84                           |

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

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | PET Coenzym Q10 (H1505)                                         |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80561-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

PET Coenzym Q10 (H1505)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)          | 12,31                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                | 13,75                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)            | 23,75                  | —                              |
| Ingwer Extrakt (H1437)         | 24,75                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)           | 29,78                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)      | 36,76                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529) | 40,05                  | —                              |
| Bor (H1005)                    | 40,25                  | —                              |
| Kokos (H1522)                  | 42,59                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108) | 44,13                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)           | 44,60                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 595 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Coenzym Q10 (H1505)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 036          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 22,41                           |
| 80635     | 80635              | 0,00                      | 21,02                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Gelenke (H1501)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80567-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

PET Gelenke (H1501)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                     | 16,91                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                   | 27,91                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 34,08                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                  | 35,29                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 35,82                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 39,81                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 40,88                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                    | 42,86                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)                | 43,66                  | —                              |
| L-Glutamin (H1043)                    | 47,34                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 47,34                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)       | 48,78                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 49,50                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 49,73                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 49,82                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Gelenke (H1501)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 036          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 16,91                           |
| 80630     | 80630              | 0,00                      | 19,01                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Haut und Haare (H1504)</b>                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80565-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

PET Haut und Haare (H1504)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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) | 48,75                  | –                              |
| Aminomix NAC (H1002)            | 53,82                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Haut und Haare (H1504)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 49,60                           |
| 80633     | 80633              | 0,00                      | 48,75                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>PET Immunsystem (H1502)</b>                                  |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80564-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

PET Immunsystem (H1502)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)               | 24,29                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)          | 29,24                  | —                              |
| Chiasamenprotein (H1506)        | 32,79                  | —                              |
| PET Well-Aging (H1500)          | 34,23                  | —                              |
| Kakao (H1521)                   | 42,21                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115) | 43,92                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)              | 49,55                  | —                              |
| Vitamin C (H1104)               | 57,10                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 036 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Immunsystem (H1502)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80564            | 80564                     | 0,00                             | 25,89                                  |
| 80634            | 80634                     | 0,00                             | 24,29                                  |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | PET Well-Aging (H1500)                                          |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80563-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

PET Well-Aging (H1500)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                     | 14,13                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                    | 28,13                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                   | 28,82                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                      | 28,98                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 34,22                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 34,28                  | —                              |
| PET Immunsystem (H1502)               | 35,78                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                    | 40,30                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)         | 42,55                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 45,02                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                     | 45,46                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 47,70                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 53,52                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *PET Well-Aging (H1500)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 036          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 15,52                           |
| 80631     | 80631              | 0,00                      | 14,13                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prolin (L-) (H1050)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80905-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prolin (L-) (H1050); L-Prolin (H1050)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (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-) (H1050)     | 4     | 0     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (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-) (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) | 24,34                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)              | 35,94                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)             | 54,52                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (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 unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (H1050)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Prolin (L-) (H1050) | 16000951 | 80905     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Prolin (L-) (H1050) | 17000952 | 80935     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Prolin (L-) (H1050) | 18000403 | 81023     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Prolin (L-) (H1050) | 16000951 | 81146     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | Prolin (L-) (H1050) | 21002333 | 81646     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (H1050)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 28 956 Spektren aus insgesamt 591 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (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-) (H1050) | 16000951 | 80936     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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-) (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-) (H1050) | 17000952   | 2        |
| Hepart    | Prolin (L-) (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-) (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-) (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              | 200             | 0              | 28 956          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| Typ C | 0              | 3               | 0              | 2967            |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prolin (L-) (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 % (> 99,9335 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8965 %) | 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                      | 27,56                           |
| 80935     | 80935              | 0,00                      | 27,36                           |
| 81023     | 81023              | 0,00                      | 30,45                           |
| 81146     | 81146              | 0,00                      | 24,64                           |
| 81646     | 81646              | 0,00                      | 24,34                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Quercetin Dihydrat (H1130)</b>                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006007-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)                         | 32,55                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 46,02                  | —                              |
| Griffonia (H1035)                     | 50,14                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 *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 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 *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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 66,35                           |
| 81530     | 81530              | 0,00                      | 51,73                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Resveratrol (H1063)</b>                                      |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006137-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 65,55                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 121 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 35              | 0              | 29 121          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9358 %) | 100,0000 % (> 82,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 82,91                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | s-Adenosyl-L-methionin (H1441)                                  |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006407-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 3     | 1     | 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 |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| a-Liponsäure (H1000) | 50,59                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | s-Adenosyl-L-methionin (H1441) | 24002374   | 81594     | 40       | beim Lieferant |
| Hepart    | s-Adenosyl-L-methionin (H1441) | 25000250/0 | 81645     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 29 036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *s-Adenosyl-L-methionin (H1441)*.
- 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    | s-Adenosyl-L-methionin (H1441) | 24002110/0 | 81559     | 40       |

- 23 869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 29 036          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| <b>Typ C</b> | 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:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 81537            | 81537                     | 0,00                             | 53,41                                  |
| 81594            | 81594                     | 0,00                             | 56,49                                  |
| 81645            | 81645                     | 0,00                             | 51,76                                  |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Silymarin (H1071)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80068-2025-06-19  
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)   | 17,77                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 20,61                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 21,89                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 22,20                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 25,48                  | —                              |
| Sonnenblumenkernprotein (H1511)         | 25,57                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 26,51                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 28,92                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 32,73                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 34,19                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 36,78                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                    | 38,04                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)               | 41,29                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 41,89                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 42,99                  | —                              |
| Griffonia (H1035)                       | 43,73                  | —                              |
| Sanddorn (H1523)                        | 45,63                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 47,09                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 47,14                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                       | 48,28                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)          | 49,15                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 49,43                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                     | 49,61                  | —                              |
| Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...) | 49,90                  | —                              |
| Vitamine Komplex (H1100)                | 51,43                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 006 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silymarin (H1071)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------|-----------|----------|
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 067701     | 80375     | 40       |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 16001084/0 | 81159     | 40       |
| Hepart    | Silymarin (H1071) | 20002154   | 81322     | 40       |

- 23 789 Spektren aus insgesamt 524 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 29 006          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 87              | 33             | 23 789          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 15             | 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:



|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9337 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8639 %) | 72,5000 % (> 70,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7766 %) | 55,8824 % (> 47,0588 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 80671            | 80671                     | 0,00                             | 27,74                                  |
| 80861            | 80861                     | 0,00                             | 24,79                                  |
| 81360            | 81360                     | 0,00                             | 22,84                                  |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Sonnenblumenkernprotein (H1511)                                 |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006063-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 2     | 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 |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aminomix NAC (H1002)                    | 20,78                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 23,07                  | —                              |
| Kürbiskernprotein (H1509)               | 24,00                  | —                              |
| L-Carnitin (H1038)                      | 25,39                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 27,62                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)              | 28,82                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 32,54                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 33,19                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 34,11                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 34,47                  | —                              |
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 35,57                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 35,63                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 35,64                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 37,21                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 37,95                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 39,68                  | —                              |
| Betain Hydrochlorid (H1119)             | 40,58                  | —                              |
| Haferkleie beta-Glucan (H1529)          | 43,89                  | —                              |
| PET Gelenke (H1501)                     | 46,45                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 47,36                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Sonnenblumenkernprotein (...) | 25000222 | 81633     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sonnenblumenkernprotein (H1511)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 32,02                           |
| 81633     | 81633              | 0,00                      | 28,82                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110)**  
Substanzklasse **HCK**  
Berichtsdatum **19.06.2025**  
Berichtsnummer **80503-2025-06-19**  
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)                | 15,27                  | —                              |
| Selen (H1067)                      | 18,81                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 19,76                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                    | 22,69                  | —                              |
| Chrom (H1012)                      | 24,38                  | —                              |
| Vitamin D3 (H1105)                 | 24,51                  | —                              |
| Biotin (H1007)                     | 24,56                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080)  | 30,98                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                  | 32,14                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)     | 32,25                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)             | 32,83                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)        | 34,69                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)             | 34,91                  | —                              |
| Lycopon (H1058)                    | 35,85                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)            | 38,12                  | —                              |
| Chondroitinsulfat (H1065)          | 38,22                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                | 38,77                  | —                              |
| Bor (H1005)                        | 39,03                  | —                              |
| Ashwagandha (H1132)                | 39,69                  | —                              |
| Vitamin E NAT (H1107)              | 41,92                  | —                              |
| Guar-Granulat (H1023)              | 44,78                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404) | 47,83                  | —                              |
| Folat (L-5-MTHF) (H1128)           | 49,11                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)    | 49,25                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)           | 50,26                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 746 Spektren aus insgesamt 586 Chargen von 129 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente BAG (H1078)* / *Zink (H1110)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|----------|-----------|----------|
| Hepart    | Spurenelemente BAG (H1078) | 16000797 | 80801     | 40       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 14001753 | 80489     | 60       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 16000519 | 80790     | 40       |
| Hepart    | Zink (H1110)               | 20002833 | 81353     | 40       |

- 23 729 Spektren aus insgesamt 523 Chargen von 78 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem



Modell 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        |
| Unisan                  | Zink (H1110) | 14001803/1 | 1        |
| Unisan                  | Zink (H1110) | 16000196   | 3        |
| Unisan                  | Zink (H1110) | 16000196/0 | 2        |
| Unisan                  | Zink (H1110) | 16000518   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge | Spektren |
|-----------|--------------|--------|----------|
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 28 746          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 177             | 3              | 23 729          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9333 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8633 %) | 98,3333 % (> 96,6667 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7691 %) | 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-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 80503     | 80503                  | 0,00                         | 28,73                              |
| 80761     | 80761                  | 0,00                         | 22,69                              |
| 80789     | 80789                  | 0,00                         | 20,07                              |
| 80799     | 80799                  | 0,00                         | 35,22                              |
| 80800     | 80800                  | 0,00                         | 34,43                              |
| 81068     | 81068                  | 0,00                         | 21,75                              |
| 81069     | 81069                  | 0,00                         | 24,60                              |
| 81358     | 81358                  | 0,00                         | 20,75                              |
| 81431     | 81431                  | 0,00                         | 23,17                              |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Spurenelemente BAG Komplex (H1079)                              |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006318-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)                 | 16,35                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)         | 21,92                  | —                              |
| Spurenelemente JK Komplex (H1080) | 32,29                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 33,99                  | —                              |
| Kupfer (H1032)                    | 34,95                  | —                              |
| Kalium (H1030)                    | 47,13                  | —                              |
| Eisen (H1015)                     | 51,48                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.

- 29 116 Spektren aus insgesamt 594 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 40              | 0              | 29 116          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9354 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 20,85                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Spurenelemente SE Komplex (H1082)                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005866-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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    | 16    | 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)                     | 21,75                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                  | 24,32                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)          | 30,84                  | —                              |
| Eisen (H1015)                      | 35,69                  | —                              |
| Chaga (H1011)                      | 36,45                  | —                              |
| Argentum (H1116)                   | 40,53                  | —                              |
| Kalium (H1030)                     | 47,43                  | —                              |
| Walnussblatt Extrakt (H1114)       | 49,73                  | —                              |
| Spurenelemente BAG Komplex (H1079) | 55,54                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 28 396 Spektren aus insgesamt 581 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 900 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spurenelemente SE Komplex (H1082)*.
- 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    | 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... | 25000299         | 81612     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex... | 14000722         | 80462     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex... | 14000720         | 80463     | 40       |
| Hepart    | Spurenelemente SE Komplex... | 15000558         | 80979     | 40       |

- 23 009 Spektren aus insgesamt 510 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 760             | 0              | 28 396          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 900             | 0              | 23 009          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 99,2105 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8623 %) | 100,0000 % (> 99,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7814 %) | 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                      | 30,90                           |
| 80461     | 80461              | 0,00                      | 31,43                           |
| 80464     | 80464              | 0,00                      | 32,31                           |
| 80588     | 80588              | 0,00                      | 50,17                           |
| 80590     | 80590              | 0,00                      | 49,21                           |
| 80592     | 80592              | 0,00                      | 44,27                           |
| 80594     | 80594              | 0,00                      | 45,80                           |
| 80595     | 80595              | 0,00                      | 44,66                           |
| 80598     | 80598              | 0,00                      | 52,96                           |
| 80600     | 80600              | 0,00                      | 45,58                           |
| 80602     | 80602              | 0,00                      | 45,07                           |
| 80961     | 80961              | 0,00                      | 48,36                           |
| 80962     | 80962              | 0,00                      | 47,11                           |
| 81187     | 81187              | 0,00                      | 24,64                           |
| 81407     | 81407              | 0,00                      | 51,85                           |

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 2.10-2025-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Taurin (H1084)**  
Substanzklasse HCK  
Berichtsdatum 19.06.2025  
Berichtsnummer 80071-2025-06-19  
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) | 56,20                  | –                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.



- 28 836 Spektren aus insgesamt 589 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 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       |

- 23 709 Spektren aus insgesamt 522 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 | 1        |
| Hepart AG               | Taurin (H1084) | 2656905/0  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz       | Charge      | Spektren |
|------------------|----------------|-------------|----------|
| 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) | 16000947/2  | 2        |
| 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 28 836          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 23 709          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9334 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8632 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7734 %) | 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                      | 58,31                           |
| 80809     | 80809              | 0,00                      | 60,72                           |
| 80887     | 80887              | 0,00                      | 60,27                           |
| 81063     | 81063              | 0,00                      | 59,27                           |
| 81355     | 81355              | 0,00                      | 59,88                           |
| 81382     | 81382              | 0,00                      | 61,17                           |
| 81425     | 81425              | 0,00                      | 56,20                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136)                       |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006320-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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)                     | 28,09                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                  | 33,11                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)             | 35,05                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008) | 36,61                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)    | 37,11                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                | 41,65                  | —                              |
| Kalium (H1030)                        | 44,98                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)             | 46,16                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                     | 46,77                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)       | 47,13                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                     | 49,84                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29 096 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.
- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 096          |
| Typ B | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| 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 % (> 99,9346 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 40,15                           |
| 81524     | 81524              | 0,00                      | 36,60                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Vitamin C (H1104)                                               |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80009-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Vitamin C (H1104)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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    | 26    | 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)      | 30,66                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 32,42                  | —                              |
| Ginkgo Extrakt (H1024)                  | 34,42                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 35,18                  | —                              |
| Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (...) | 39,92                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                       | 41,51                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)           | 43,28                  | —                              |
| Kalium (H1030)                          | 43,33                  | —                              |
| Antibiose forte Komplex (H1115)         | 43,44                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 49,14                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000200 | 80751     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000198 | 80753     | 60       | beim Lieferant |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat     |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|----------------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000229 | 80756     | 60       | beim Lieferant |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 16000230 | 80760     | 60       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 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.
- 28 398 Spektren aus insgesamt 581 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 1170 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 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       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19001006 | 81198     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 19000134 | 81199     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20001591 | 81269     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20001556    | 81274     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 20002432    | 81320     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 2100112-6-9 | 81361     | 50       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 25000047    | 81603     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 25000074    | 81604     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 25000075    | 81605     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 25000076    | 81606     | 40       |
| Hepart    | Vitamin C (H1104) | 25000077    | 81607     | 40       |

- 22 739 Spektren aus insgesamt 501 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz          | Charge     | Spektren |
|-------------------------|-------------------|------------|----------|
| Hepart                  | Vitamin C (H1104) | 16000230-0 | 1        |
| Hepart                  | Vitamin C (H1104) | 16000231/0 | 1        |
| 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                  | 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) | 44602      | 2        |
| 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 Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamin C (H1104)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vitamin C (H1104)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 758             | 0              | 28 398          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1170            | 0              | 22 739          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9332 %) | 100,0000 % (> 99,2084 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8622 %) | 100,0000 % (> 99,4872 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,7692 %) | 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                      | 50,83                           |
| 80394     | 80394              | 0,00                      | 34,12                           |
| 80395     | 80395              | 0,00                      | 32,39                           |
| 80396     | 80396              | 0,00                      | 44,61                           |
| 80397     | 80397              | 0,00                      | 30,73                           |
| 80418     | 80418              | 0,00                      | 44,63                           |
| 80438     | 80438              | 0,00                      | 50,61                           |
| 80499     | 80499              | 0,00                      | 30,66                           |
| 80500     | 80500              | 0,00                      | 32,99                           |
| 80501     | 80501              | 0,00                      | 36,10                           |
| 80502     | 80502              | 0,00                      | 46,80                           |
| 80751     | 80751              | 0,00                      | 47,73                           |
| 80753     | 80753              | 0,00                      | 51,30                           |
| 80756     | 80756              | 0,00                      | 48,48                           |
| 80760     | 80760              | 0,00                      | 47,79                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Vitamine BAG Komplex (H1091)                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006323-2025-06-19                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>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) | 2     | 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 |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Orthocolon Komplex (H1800)              | 18,32                  | —                              |
| Orthovimin Neutral Komplex (H1404)      | 21,53                  | —                              |
| L-Arginin (H1036)                       | 21,56                  | —                              |
| Rhodiola (H1064)                        | 21,93                  | —                              |
| Bor (H1005)                             | 24,99                  | —                              |
| Vitamin B1 (H1101)                      | 25,10                  | —                              |
| Detox Komplex (H1111)                   | 25,93                  | —                              |
| Zink (H1110)                            | 26,44                  | —                              |
| Ginseng (H1018)                         | 27,69                  | —                              |
| Safran Griffel (H1434)                  | 31,31                  | —                              |
| Wacholder (H1112)                       | 31,95                  | —                              |
| Baobab (H1410)                          | 32,22                  | —                              |
| Artischocke Extrakt (H1440)             | 32,35                  | —                              |
| Isoflavone Extrakt (H1025)              | 32,41                  | —                              |
| Konjak Glucomannan (H1530)              | 34,08                  | —                              |
| Leaky Gut Komplex (H1802)               | 34,79                  | —                              |
| Silicium (H1070)                        | 34,80                  | —                              |
| Coenzym Q10 (H1013)                     | 35,14                  | —                              |
| Glutathion (H1020)                      | 35,53                  | —                              |
| OPC Proanthocyanidine (Pine Bark) (...) | 36,20                  | —                              |
| Grüner Kaffee Extrakt (H1433)           | 36,32                  | —                              |
| Eibisch Extrakt (H1439)                 | 36,33                  | —                              |
| Waldbeere (H1524)                       | 36,43                  | —                              |
| Calcium L-(+) -Lactat Komplex (H1008)   | 36,67                  | —                              |
| Silymarin (H1071)                       | 38,30                  | —                              |
| Lycoplen (H1058)                        | 39,05                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)               | 40,27                  | —                              |
| Selenhefe (H1068)                       | 41,18                  | —                              |
| Enzian Extrakt (H1438)                  | 41,33                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                       | 42,86                  | —                              |
| Flohsamenschalen (H1527)                | 44,72                  | —                              |
| Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108)          | 45,09                  | —                              |
| Selen (H1067)                           | 45,35                  | —                              |
| Aroma Orange (H1405)                    | 46,22                  | —                              |
| Antioxidantien NAT Komplex (H1004)      | 48,22                  | —                              |
| Aminomix NAC (H1002)                    | 48,87                  | —                              |
| Vitamin B12 (H1102)                     | 49,55                  | —                              |
| Biotin (H1007)                          | 49,72                  | —                              |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ashwagandha (H1132)    | 49,81                  | –                              |
| Ingwer Extrakt (H1437) | 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 unter der Kontrolle der *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 |
| Hepart    | Vitamine BAG Komplex (H1091) | 24000713 | 81574     | 40       | beim Lieferant |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 56 035 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vitamine BAG Komplex (H1091)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 29 076 Spektren aus insgesamt 593 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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.



- 23 909 Spektren aus insgesamt 527 Chargen von 80 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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 Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vitamine 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 |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 29 076          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 0               | 0              | 23 909          |
| <b>Typ C</b> | 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           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9343 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,8673 %) | k.A. (k.A.)              |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 21,53                           |
| 81574     | 81574              | 0,00                      | 23,89                           |

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 2.10-2025-02

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Walnussblatt Extrakt (H1114)                                    |
| Substanzklasse                     | HCK                                                             |
| Berichtsdatum                      | 19.06.2025                                                      |
| Berichtsnummer                     | 80904-2025-06-19                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Walnussblatt Extrakt (H1114)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Walnussblatt Extrakt (H1114)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *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)                    | 17,59                  | —                              |
| Chaga (H1011)                     | 24,57                  | —                              |
| Spurenelemente SE Komplex (H1082) | 25,64                  | —                              |
| Garcinia Cambogia (H1017)         | 28,29                  | —                              |
| Artemisia annua Extrakt (H1118)   | 31,62                  | —                              |
| Eisen (H1015)                     | 33,31                  | —                              |
| Pathogene Komplex (H1803)         | 33,98                  | —                              |
| Antibiose mite Komplex (H1113)    | 39,31                  | —                              |
| Magnesium (H1060)                 | 41,93                  | —                              |
| Kalium (H1030)                    | 42,05                  | —                              |
| Argentum (H1116)                  | 43,15                  | —                              |
| PET Basis (H1503)                 | 50,85                  | —                              |

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 unter der Kontrolle der *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 56 035 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.
- 29036 Spektren aus insgesamt 592 Chargen von 130 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *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       |

- 23869 Spektren aus insgesamt 526 Chargen von 79 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell 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              | 29 036          |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 23 869          |
| 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 % (> 99,9339 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,8678 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 98,8260 %) | 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                      | 24,57                           |
| 80908     | 80908              | 0,00                      | 33,98                           |
| 81162     | 81162              | 0,00                      | 30,43                           |

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.

## *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 unter der Kontrolle der *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.

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>                      | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> | <b>Zertifikat</b> |
|------------------|--------------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|
| 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).

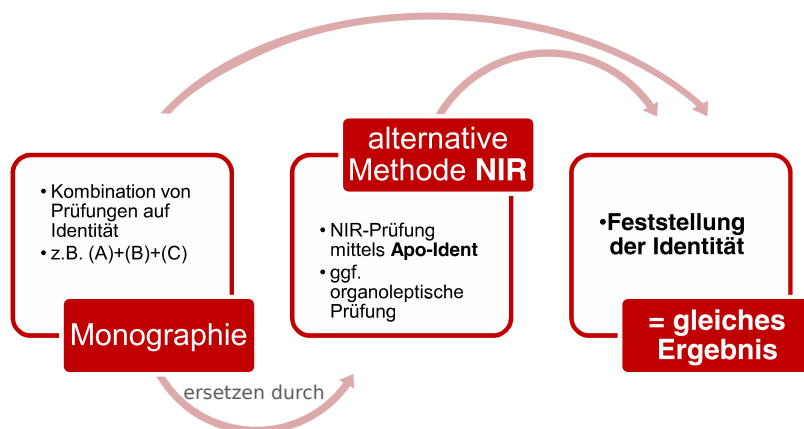


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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.

## ***Anhang F: Erklärung zur Spektrenaufnahme unter Kontrolle der HiperScan GmbH***

Die Spektren für den Aufbau der Datenbank (*Typ A*) und die Spektren für die Validierung der Datenbank (*Typ B*) werden ausschließlich unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen. Das bedeutet, dass die Spektren entweder von einem qualifizierten Mitarbeiter der *HiperScan GmbH* oder von einem durch die *HiperScan GmbH* geschulten und autorisierten Mitarbeiter der *Fagron Gruppe* aufgenommen werden. Vor Aufnahme in die Datenbank erfolgt die Qualitätssicherung der Spektren durch einen qualifizierten Mitarbeiter der *HiperScan GmbH*.



## Anhang H: Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten

Die qualitative Analyse von Cannabisblüten ist nur für Abonnenten der entsprechenden Referenzdatenbank verfügbar. Damit wird ein zusätzliches Modul als Zweite-Stufe-Modell nutzbar.

### Zweck des Moduls

Das Modul leistet einen Nachweis der Anwesenheit von sowohl  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) bzw. Cannabidiol (CBD) als auch deren Säureformen in Cannabisblüten und ätherisch-ölhaltigen Tee-Drogen (z.B. Hopfenzapfen, Rosmarinblätter, Mateblätter, Pfefferminzblätter und viele weitere). Dabei gilt jeweils der Nachweis ab einem Massenanteil von 5 % als positiv.

Es findet ein qualitativer Nachweis auf THC bzw. CBD statt, bei dem qualitative Methoden gemäß *Ph. Eur. Absatz 5.21 Chemometrische Methoden zur Auswertung analytischer Daten* zum Einsatz kommen. Somit stellt das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten in der Mehrheit der Fälle eine vollständige Alternative zur in der Monographie für Cannabisblüten beschriebenen Dünnschichtchromatographie-Analyse (DC) dar. In Fällen, in denen das Modul kein absolut sicheres Ergebnis liefern kann, wird die Durchführung einer andere validen Untersuchungsmethode vorgeschlagen (siehe *Aufbau und Arbeitsweise*).

### Aufbau und Arbeitsweise

Das Spektrum einer Cannabisblüte durchläuft innerhalb des IdentModuls die folgenden Schritte:

1. Bei der Auswahl einer der drei Chemotypen von Cannabisblüten wird das Probenspektrum zunächst mit dem Modell für *Arzneistoffe Fest* analysiert.
2. Ist im Modell für *Arzneistoffe Fest* eine der drei Cannabisblüten-Chemotypen der nächste Treffer wird das Probenspektrum an das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten weitergeleitet.
3. Hier wird zunächst geprüft, ob das Probenspektrum ähnlich zu Spektren von Cannabisblüten ist. Dies kann auch auf Spektren anderer ätherisch-ölhaltigen Tee-Drogen zutreffen. Grundsätzlich unähnliche Spektren werden hier bereits abgelehnt.
4. Das Probenspektrum wird parallel mit zwei spezialisierten Modellen analysiert, die ein positives oder negatives Ergebnis für den Nachweis von THC bzw. CBD liefern. Kann das Modell kein absolut sicheres Ergebnis liefern (z.B. weil der Cannabinoidgehalt in etwa der Höhe des Grenzwertes von 5 % liegt) wird ein neutrales Ergebnis ausgegeben.
5. Anhand der Ergebnisse des THC- und CBD-Modells wird schließlich die Substanz identifiziert:

| Ergebnis aus Modell für |         |                                                                                                   |
|-------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| THC                     | CBD     | Substanz                                                                                          |
| positiv                 | positiv | Cannabisblüte, THC/CBD-Typ                                                                        |
| positiv                 | negativ | Cannabisblüte, THC-Typ                                                                            |
| negativ                 | positiv | Cannabisblüte, CBD-Typ                                                                            |
| negativ                 | negativ | Probe wird abgelehnt, weil es sich um kein definiertes und auswählbares Arzneimittel handeln kann |
| neutral                 | (...)   | Aufforderung zur Durchführung einer anderen validen                                               |
| (...)                   | neutral | Analyse, z.B. DC                                                                                  |

6. Schließlich erfolgt der Vergleich mit der Eingangsvermutung (ausgewählte Substanz).

### Substanzen und Proben von Cannabisblüten

Für den Aufbau der Modelle und die Optimierung des Moduls wurden vorrangig Cannabisblüten in Arzneimittelqualität verwendet, die in ihren THC-CBD-Gehaltskombinationen das gesamte in den Apotheken verfügbare Spektrum an Cannabisblüten abdecken. Die Qualität dieser Blüten ist mit entsprechenden Herstellerzertifikaten belegt. Weiterhin wurden zur Ergänzung der Datengrundlage CBD-haltige Blüten aus sog. CBD-Shops beschafft und erfasst. Diese sollen vor allem die Robustheit

des Modells erhöhen, haben aber kaum Relevanz für den Apothekenmarkt. Hersteller-Zertifikate liegen hier nur eingeschränkt vor.

Von allen Proben der Cannabisblüten wurde der THC- und CBD-Gehalt mittels HPLC gemäß der gültigen Monographie für Cannabisblüten an der/den selben Blüte/n bestimmt, die auch für die Erfassung der NIR-Spektren verwendet wurden. Das Datum dieser Analyse ist in den Tabellen der Validierungsberichte unter *Zertifikat* gelistet. Anhand dieser Referenzwerte wurden die Proben als THC- bzw. CBD-haltig erklärt, sofern der Gehalt über dem Grenzwert von 5 % lag. Schließlich wurden die Proben analog der Tabelle unter *Aufbau und Arbeitsweise* Punkt 5 nach dem Chemotyp zu einer Substanz zusammengefasst.

## Eindeutige Identifizierbarkeit

Auch für das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten ist eine **Spezifität** von 100 % (**Richtig-Negativ-Rate**) gefordert.

Im Gegensatz zu den übrigen Modellen wird jedoch die Distanz zu anderen Substanzen nicht direkt ausgewertet. Stattdessen wird anhand der *Typ-A*-Spektren innerhalb einer gegebenen Distanz um das Probenspektrum herum ein Wahrscheinlichkeitswert für ein positives oder negatives Ergebnis berechnet. Aus allen verfügbaren Cannabisblüten-Proben wurde ein Grenzwert für richtige Identifikationen ermittelt. Liegt der Wahrscheinlichkeitswert des Probenspektrums über dem Grenzwert zuzüglich eines Sicherheitswertes gilt die Identifizierung als eindeutig. Andernfalls wird ein neutrales Ergebnis ausgegeben. Die angewendeten Grenzwerte für die Wahrscheinlichkeiten sind in folgender Tabelle zusammen gefasst:

| Modell             | Klassifikation | Wahrscheinlichkeits-Grenzwert |
|--------------------|----------------|-------------------------------|
| CBD-Identifikation | positiv        | 0,79                          |
|                    | negativ        | 0,76                          |
| THC-Identifikation | positiv        | 0,90                          |
|                    | negativ        | 0,78                          |

## Validierung und Umfang der Modelle

Der Nachweis von THC bzw. CBD inklusive deren Säureformen geschieht mit zwei spezialisierten PCA-Modellen. Diese sind sowohl mit den Spektren von Cannabisblüten und reinen Cannabinoiden als auch mit Spektren einer Auswahl von Tee-Drogen trainiert. Zur Definition dieser Auswahl wurden zunächst alle apothekenrelevanten Tee-Drogen zusammen mit Cannabisblüten mit dem Hauptmodell für *Arzneistoffe Fest* betrachtet. Es wurden zunächst alle Tee-Drogen ausgewählt, deren Abstand zu einer der Cannabisblütenproben unterhalb des nächsten Arzneistoffes liegt. Nach der Erstellung der ersten Generation der Modelle zur THC- und CBD-Identifikation wurden sukzessive solange die Tee-Drogen wieder entfernt, die in den Cannabinoidmodellen den größten Abstand zu den Cannabisblütenproben aufwiesen, bis sich die Erkennungsrate dadurch nicht mehr verbessern ließ.

Das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten ist als Zweite-Stufe-Modell nach dem Modell der *Arzneistoffe Fest* installiert (analog den Submodellen). Das Hauptmodell wirkt dabei wie ein vorgeschalteter Filter für das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten. Dadurch wird erreicht, dass nur Spektren weitergeleitet werden, die ähnlich zu den Cannabisblüten-Spektren sind. Dies trifft auf die Spektren von Cannabisblüten und bestimmter ätherisch-öhlhaltigen Tee-Drogen zu.

Die eingeschränkte Auswahl an Substanzen zur Kalibrierung der Modelle bewirkt eine hohe Leistungsfähigkeit dieser, um auch schwach ausgeprägte Unterschiede in den Spektren effektiv auswerten zu können. Zusammen mit dem vorgeschalteten Hauptmodell kann es eine Abgrenzung gegen eine Vielzahl an unterschiedlichen Substanzen leisten.

**Das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten ist vollständig gegen alle Substanzen der Klassen *Arzneistoffe Fest*, *BtM-Arzneistoffe Fest*, *Drogen* und weitere *Chemikalien* validiert.**

## Fortlaufende Pflege der Modelle

Das *Ph. Eur.* [3] fordert die regelmäßige Beschaffung neuer Proben und eine Re-Evaluation von chemometrischen Modellen. Daraus folgt die Notwendigkeit einer Chargenpflege auch für das Modul zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten. Diese erfolgt ebenfalls für die Tee-Drogen, die auch

zur Kalibrierung der PCA-Modelle zur Identifikation von THC bzw. CBD verwendet werden. Die Spektren aller übrigen Tee-Drogen werden als hinreichend unterschiedlich (Korrelation  $> 0,9$ ) zu den Spektren von Cannabisblüten erachtet, sodass sie von den vorgeschalteten Filtern bereits abgefangen werden und es dadurch auch nicht zur Bewertung durch die Modelle zur Cannabinoid-Identifikation kommen kann.

Eine regelmäßige Chargenpflege der Substanzen zur Kalibrierung und zur Validierung des Moduls zur qualitativen Analyse von Cannabisblüten findet für folgende Tee-Drogen statt:

- Brennnesselsamen
- Bruchkraut
- Cannabisblüten
- Fenchel, bitterer
- Ginkgoblätter
- Hopfenzapfen
- Kamillenblüten
- Kümmel
- Lavendelblüten
- Mateblätter
- Melissenblätter
- Pfeffer
- Pfefferminzblätter
- Ringelblumenblüten
- Rosmarinblätter
- Selleriefrüchte
- Senfsamen, schwarze
- Sennesfiederblättchen
- Thymian

## 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, [161](#)  
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, [161](#)  
Betain Hydrochlorid (H1119), [63](#)  
Bioflavonoide Komplex (H1006), *siehe*  
    HCK-Gruppe II, [177](#)  
Biotin (H1007), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Bor (H1005), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Brokkoli (H1512), [39](#)  
  
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, [161](#)  
  
Coenzym Q10 (H1013), [95](#)  
Cranberry (H1519), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [177](#)  
Curcumin und Piperin (H1014), [101](#)  
  
Detox Komplex (H1111), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [161](#)  
  
Eibisch Extrakt (H1439), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [161](#)  
Eisen (H1015), *siehe* Eisen (H1015) / Kupfer  
    (H1032), [107](#)  
Eisen (H1015) / Kupfer (H1032), [107](#)  
Enzian Extrakt (H1438), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [161](#)  
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, [161](#)  
  
Garcinia Cambogia (H1017), *siehe*  
    HCK-Gruppe II, [177](#)  
Ginkgo Extrakt (H1024), *siehe* HCK-Gruppe  
    II, [177](#)  
Ginseng (H1018), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Glucosaminsulfat (H1019), [123](#)  
Glutamin (H1043), *siehe* L-Glutamin  
    (H1043), [279](#)  
Glutathion (H1020), *siehe* HCK-Gruppe II,  
    [177](#)  
Glycin (H1021), [129](#)  
Granatapfel (H1520), [135](#)  
Griffonia (H1035), [139](#)  
Grüner Kaffee Extrakt (H1433), [145](#)  
Grünkohl (H1126), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)  
Guar-Granulat (H1023), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [161](#)  
  
Haferkleie beta-Glucan (H1529), [151](#)  
Hanfsamenprotein (H1508), [157](#)  
HCK-Gruppe I, [161](#)  
HCK-Gruppe II, [177](#)  
Hefe (H1525), [199](#)  
Histaminblock Komplex (H1117), [203](#)  
  
Ingwer Extrakt (H1437), *siehe* HCK-Gruppe  
    I, [161](#)  
Iod (H1044), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Isoflavone Extrakt (H1025), *siehe*  
    HCK-Gruppe II, [177](#)  
Isoleucin (H1045), *siehe* L-Isoleucin (H1045),  
    [285](#)

- 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](#)  
 Kürbiskernprotein (H1509), [247](#)  
  
 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 (H1050), *siehe* Prolin (L-) (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 (a-) (H1000), *siehe* a-Liponsäure (H1000), [23](#)  
 Lupinenprotein BCAA Komplex (H1510), [333](#)  
 Lutein-Zeaxanthin-Astaxanthin (H1129), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 Lycopen (H1058), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 Lysin (H1047), *siehe* L-Lysin (H1047), [297](#)  
  
 Magen Komplex (H1532), [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 (H1404), [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-) (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, [161](#)  
 Safran Griffel (H1434), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 Sanddorn (H1523), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)  
 Selen (H1067), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 Selenhefe (H1068), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 Silicium (H1070), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
 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, [161](#)  
Vitamin B6 (Pyridoxal-5-phosphat) (H1136), [449](#)  
Vitamin C (H1104), [453](#)  
Vitamin D3 (H1105), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Vitamin E NAT (H1107), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)

Vitamin K2 (75µg Mono) (H1108), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Vitamine BAG Komplex (H1091), [459](#)  
Vitamine Komplex (H1100), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)  
Wacholder (H1112), *siehe* HCK-Gruppe I, [161](#)  
Waldbeere (H1524), *siehe* HCK-Gruppe II, [177](#)  
Walnussblatt Extrakt (H1114), [465](#)  
Zink (H1110), *siehe* Spurenelemente BAG (H1078) / Zink (H1110), [427](#)