

DLA
Dienstleistung
Lebensmittel
Analytik GbR

Auswertungs-Bericht
Laborvergleichsuntersuchung

DLA 49/2016

Nahrungsergänzungsmittel III

**Coenzym Q10 und alpha-Liponsäure
in Tablettenpulver**

Dienstleistung Lebensmittel Analytik GbR
Waldemar-Bonsels-Weg 170
22926 Ahrensburg, Germany

proficiency-testing@dla-lvu.de
www.dla-lvu.de

Koordinator der LVU:
Dr. Matthias Besler

Inhalt / Content

1. Einleitung.....	3
2. Durchführung.....	3
2.1 Untersuchungsmaterial.....	3
2.1.1 Homogenität.....	4
2.2 Probenversand und Informationen zur Untersuchung.....	5
2.3 Ergebnisübermittlung.....	5
3. Auswertung.....	6
3.1 Konsenswert der Teilnehmer (zugewiesener Wert).....	6
3.2 Robuste Standardabweichung.....	6
3.3 Wiederholstandardabweichung.....	6
3.4 Vergleichsstandardabweichung.....	7
3.5 Ausschluss von Ergebnissen und Ausreißer.....	7
3.6 Zielstandardabweichung (für die Eignungsbeurteilung).....	8
3.6.1 Allgemeines Modell nach Horwitz.....	9
3.6.2 Auswertung eines Versuchs zur Präzision.....	9
3.6.3 Werte aus Erkenntnissen	10
3.7 z-Score.....	10
3.8 z'-Score.....	11
3.9 Variationskoeffizient (VK_R).....	12
3.10 Quotient S^*/opt	12
3.11 Standardunsicherheit.....	12
4. Ergebnisse.....	13
4.1 Coenzym Q10 (Ubiquinon) in mg/100g.....	14
4.2 Alpha-Liponsäure in mg/100g.....	17
5. Dokumentation.....	18
5.1 Primärdaten.....	18
5.2 Homogenität.....	19
5.2.1 Homogenitätsuntersuchung der abgefüllten LVU-Proben.....	19
5.2.2 Wiederholstandardabweichung der Doppelbestimmungen der Teilnehmer.....	19
5.2.3 Gegenüberstellung der aufsteigenden Probennummern und der betreffenden Einzel-Messwerte.....	20
5.3 Analytische Methoden.....	21
6. Verzeichnis der teilnehmenden Institute.....	23
7. Verzeichnis relevanter Literatur.....	24

1. Einleitung

Die Teilnahme an Laborvergleichsuntersuchungen (LVU) ist ein unverzichtbarer Baustein für das Qualitäts-Management-System eines jeden, mit der Untersuchung von Lebensmitteln, Futtermitteln, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen befassten Labors. Die Durchführung von Laborvergleichsuntersuchungen ermöglicht den teilnehmenden Instituten die eigene analytische Kompetenz unter realen Bedingungen nachzuweisen. Gleichzeitig erhalten sie wertvolle Daten für die erforderliche Verifizierung oder Validierung der durchgeführten Untersuchungsmethode [1, 5].

Das Ziel von DLA ist es, LVU für ausgesuchte Parameter in praxisrelevanten Konzentrationen und Matrices anzubieten.

Durchführung und Auswertung der vorliegenden Laborvergleichsuntersuchung erfolgten nach den technischen Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17043 (2010) und DIN ISO 13528-2009 bzw. ISO 13528-2015 [2, 3].

2. Durchführung

2.1 Untersuchungsmaterial

Bei dem Untersuchungsmaterial handelt es sich um eine Mischung von zerkleinerten Tabletten eines handelsüblichen Nahrungsergänzungsmittels mit Coenzym Q10 und eines Arzneimittels mit dem Hauptwirkstoff alpha-Liponsäure (= Thioctsäure) mit weiterem Zusatz von Lactose von Europäischen Anbietern. Die Materialien wurden zerkleinert, gesiebt, zusammengegeben und homogenisiert. Die Proben wurden nach dem Homogenisieren zu Portionen von ca. 25 g in metallisierte PET-Folienbeutel lichtgeschützt abgefüllt und chronologisch nummeriert.

Die Zusammensetzung (Verzeichnis der Zutaten) der Proben ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die Gehalte der Analyten wurden aufgrund der Herstellerangaben berechnet und sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 1: Zusammensetzung der DLA-Probe

Ergänzungsmittel-Tabletten
<u>Zutaten</u> (1. Ergänzungsmittel): Füllstoff Lactose, mikrokristalline Cellulose, Coenzym Q10 , Trennmittel Magnesiumstearat und Siliciumdioxid.
<u>Zutaten</u> (2. Ergänzungsmittel): alpha-Liponsäure , Füllstoffe: Lactose, E 1202, mikrokristalline Cellulose, Cellulosepulver, E 1420, E 464, Trennmittel: Siliciumdioxid, Stearinsäure und Magnesiumsalze von Speisefettsäuren, Trägerstoff: E 553b und E 1521, Farbstoffe: E 171 und E 172.
<u>weitere Zutat:</u> Lactose

Tabelle 2: Aus den Angaben der Hersteller (deklarierte Gehalte) berechnete Gehalte der Analyten

Nährstoff	Gehalt pro 100 g
Coenzym Q10	278 mg
alpha-Liponsäure	1.600 mg

2.1.1 Homogenität

Die **Homogenität der abgefüllten nummerierten DLA-Proben** wurde anhand von 5 fach Bestimmungen von Coenzym Q10 mittels HPLC/UV geprüft. Die Wiederholstandardabweichung liegt mit 1,7 % im unteren Bereich der Wiederholstandardabweichung von vergleichbaren Methoden (vgl. 3.6.2) [16, 17, 18]. Die Ergebnisse der Homogenitätsuntersuchung sind in der Dokumentation angegeben.

Die Berechnung der **Wiederholstandardabweichung S_r der Doppelbestimmungen der Teilnehmer** wurde ebenfalls als Homogenitätskriterium für diese LVU herangezogen. Sie ist für Coenzym Q10 mit relativ 1,1% niedriger als die Wiederholstandardabweichungen vergleichbarer Methoden (vgl. Tab. 2) [16, 17, 18]. Die Wiederholstandardabweichung der Teilnehmer ist bei den statistischen Kennzahlen (4.1) und in der Dokumentation der Homogenitätsprüfungen (5.2) angegeben.

Desweiteren wurde die Homogenität anhand der **Trendlinien-Funktion der Teilnehmerergebnisse für die chronologisch abgefüllten Einzel-Proben** charakterisiert. Die maximalen Abweichungen der Trendlinie vom Mittelwert lagen im Bereich von 10% der Zielstandardabweichung σ_{pt} (s. 5.2 Homogenität) und können daher als niedrig betrachtet werden.

Falls die Kriterien für eine ausreichende Homogenität des Probenmaterials bezüglich eines Parameters nicht erfüllt sind, werden die Auswirkungen auf die Zielstandardabweichung geprüft und ggf. erfolgt die Bewertung der Ergebnisse der Teilnehmer mittels z'-Score unter Berücksichtigung der Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes (s. 3.8 und 3.11) [3]. Für die Auswertung von Inulin wurde der z'-Score herangezogen, obwohl die Homogenitätskriterien erfüllt waren.

2.2 Probenversand und Informationen zur Untersuchung

An jedes teilnehmende Institut wurden in der 11. Woche 2016 zwei Portionen Untersuchungsmaterial verschickt. Das Untersuchungsverfahren wurde freigestellt. Die Untersuchungen waren durchzuführen bis spätestens 29. April 2016.

Mit dem Proben-Anschreiben wurden den Teilnehmern u.a. nachstehende Informationen mitgeteilt:

Bei den beiden Mustern handelt es sich um zwei identische Proben Nahrungsergänzungsmittel (zerkleinerte Tabletten) mit den Analyten Coenzym Q10 und Alpha-Liponsäure. Als Verzehrsempfehlung werden 2,5 g pro Tag angegeben. Es sind mind. 25 g pro Probe entsprechend 10 Tagesdosen enthalten. Das Material wurde auf Homogenität getestet und ist ausschließlich für den Laborgebrauch bestimmt. Zur Bestimmung können alle geeigneten Methoden eingesetzt werden (z.B. HPLC).

Generell empfehlen wir vor der Analyse, insbesondere bei kleinen Analyseneinwaagen, eine repräsentative Probenmenge entsprechend guter Laborpraxis zu homogenisieren.

2.3 Ergebnisübermittlung

Die Ergebnisabgabe erfolgte einheitlich mittels an die teilnehmenden Labore übergebenen Übermittlungstabellen (per eMail).

Zur statistischen Auswertung kamen die abschließend als Mittelwert der nummerierten Proben angegebenen Gehalte der Analyten. Für die Berechnung der Wiederhol- und Vergleichsstandabweichung wurden auch die Einzelwerte der Doppelbestimmungen herangezogen.

Abgefragt und dokumentiert wurden Einzelergebnisse, Angaben zur Wiederfindung und Stichpunkte zur durchgeführten Methode.

Von den 10 angemeldeten Laboren haben 8 Teilnehmer ihre Ergebnisse fristgerecht abgegeben. Ein Labor hat die Teilnahme storniert und ein Teilnehmer hat keine Ergebnisse eingesandt.

3. Auswertung

3.1 Konsenswert der Teilnehmer (zugewiesener Wert)

Für die Auswertung wurde als zugewiesener Wert (X_{pt}) der **robuste Mittelwert** der eingesandten Ergebnisse verwendet („Konsenswert der Teilnehmer“). Die Berechnung erfolgt nach Algorithmus A gemäß Anhang C der ISO 13528 [3].

Voraussetzung ist, dass die Mehrzahl der Ergebnisse der teilnehmenden Laboratorien einer Normalverteilung unterliegen bzw. unimodal und symmetrisch verteilt sind. Hierzu erfolgt eine Prüfung der Verteilung u.a. anhand der Kern-Dichte-Schätzung [3, 12].

Falls Hinweise für Quellen von höherer Variabilität, wie z.B. eine bimodale Verteilung der Ergebnisse, vorliegen, werden Ursachen dafür gesucht. In Frage kommt häufig die Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden. Ist dies der Fall, werden nach Möglichkeit getrennte Auswertungen mit eigenen zugewiesenen Werten (X_{pti}) vorgenommen.

Die statistische Auswertung erfolgt für alle Parameter, für die mindestens 7 Werte vorliegen.

Die tatsächlichen Messergebnisse sind anzugeben. Einzelergebnisse die außerhalb des angegebenen Messbereiches eines teilnehmenden Labors liegen (z.B. mit der Angabe > 25 mg/kg oder $< 2,5$ mg/kg) oder die Angabe „0“ werden für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt [3].

3.2 Robuste Standardabweichung

Zum Vergleich mit der Zielstandardabweichung σ_{pt} (Standardabweichung für die Eignungsbeurteilung) wird die **robuste Standardabweichung** (S^*) der eingesandten Ergebnisse verwendet. Die Berechnung erfolgt nach Algorithmus A gemäß Anhang C der ISO 13528 [3].

3.3 Wiederholstandardabweichung

Die Wiederholstandardabweichung S_r basiert auf den laborinternen Standardabweichungen der (ausreißerfreien) Einzelergebnisse der Teilnehmer, die jeweils unter Wiederholbedingungen, d.h. Analysen an derselben Probe von demselben Bearbeiter mit demselben Gerät im gleichen Labor innerhalb kurzer Zeit, ermittelt wurden. Sie charakterisiert die mittlere Streuung der Ergebnisse innerhalb der Laboratorien [3] und wird von DLA als Hinweis für die Homogenität des Untersuchungsmaterials herangezogen.

Die Berechnung der Wiederholstandardabweichung S_r , auch als Standardabweichung innerhalb der Laboratorien S_w bezeichnet, erfolgt nach: [3, 4].

Die relative Wiederholstandardabweichung in Prozent des Mittelwerts ist als Variationskoeffizient VK_r bei den statistischen Kenndaten im Ergebnisteil mit angegeben.

3.4 Vergleichsstandabweichung

Die Vergleichsstandabweichung S_R stellt eine laborübergreifende Schätzung der Standardabweichung für die Bestimmung des jeweiligen Parameters anhand der (ausreißerfreien) Einzelergebnisse der Teilnehmer dar. Sie berücksichtigt sowohl die Wiederholstandardabweichung als auch die Standardabweichung zwischen den Laboratorien. Vergleichsstandardabweichungen von LVUs können von Vergleichsstandardabweichungen von RVs abweichen, da die beteiligten Laboratorien bei LVUs i.d.R. unterschiedliche interne Bedingungen und Methoden zur Bestimmung der Messwerte benutzen. In der vorliegenden Auswertung bezieht sich die Angabe der Vergleichsstandardabweichung daher nicht auf eine spezifische Messmethode, sondern charakterisiert annähernd die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Laboratorien untereinander. Vorausgesetzt der Einfluss von Homogenität und Stabilität des Probenmaterials sind zu vernachlässigen.

Die Berechnung der Vergleichsstandabweichung S_R erfolgt nach: [3, 4].

Die relative Vergleichsstandardabweichung in Prozent des Mittelwerts ist als Variationskoeffizient VK_R bei den statistischen Kenndaten im Ergebnisteil mit angegeben und die Bedeutung unter 3.9 näher erläutert.

3.5 Ausschluss von Ergebnissen und Ausreißer

Ergebnisse können vorab von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden, wenn offensichtliche grobe Fehler, wie z. B. falsche Einheiten, Dezimalstellen oder Angaben für einen falschen Prüfgegenstand vorliegen [2]. Alle Ergebnisse sollen mit mindestens 2 signifikanten Dezimalstellen angegeben werden. Die Angabe von 3 Dezimalstellen ist i.d.R. ausreichend.

Ergebnisse, die mit unterschiedlichen Verfahren erhalten wurden und zu einer erhöhten Variabilität und/oder zu einer bi- oder mehrmodalen Verteilung der Ergebnisse führen, werden separat behandelt oder, wenn dafür zu wenige Ergebnisse vorliegen, ausgeschlossen. Hierfür erfolgt die Prüfung der Ergebnisse anhand der Kern-Dichte-Schätzung [3, 12].

Auf Ausreißer wird mittels robuster Statistik geprüft: Ergebnisse, die um mehr als das Dreifache der robusten Standardabweichung vom robusten Mittelwert abweichen, werden als Ausreißer eingestuft [3]. Ermittelte Ausreißer werden informativ genannt sofern gleichzeitig der z-Score des Teilnehmers < -2 oder > 2 ist. Aufgrund der Anwendung der robusten Statistik werden Ausreißer nicht ausgeschlossen, sofern keine anderen Gründe vorliegen [3].

3.6 Zielstandardabweichung (für die Eignungsbeurteilung)

Die Zielstandardabweichung des zugewiesenen Wertes σ_{pt} (= Standardabweichung für die Eignungsbeurteilung) kann nach unten dargestellten, unterschiedlichen Verfahren bestimmt werden.

Sofern ein akzeptabler Quotient S^*/σ_{pt} vorliegt, wird für die Eignungsbeurteilung bevorzugt die Zielstandardabweichung des allgemeinen Modells nach Horwitz verwendet, da diese in der Regel für Auswertungen von Laborvergleichsuntersuchungen, bei denen von den Teilnehmern unterschiedliche Analysemethoden eingesetzt werden, geeignet ist. Die Zielstandardabweichung aus der Auswertung von Präzisionsdaten eines Versuchs leitet sich dagegen aus Ringversuchen mit vorgegebener Analysemethode ab.

In Fällen, in denen beide o.g. Modelle ungeeignet sind, wird die Zielstandardabweichung anhand von Werten aus Erkenntnissen nach 3.6.3 ermittelt.

Zur Information werden, sofern verfügbar, jeweils die z-Scores beider Modelle in der Auswertung angegeben.

Zur Bewertung der Ergebnisse wurde in der vorliegenden LVU für Coenzym Q10 die Zielstandardabweichung des allgemeinen Modells nach Horwitz (s. 3.6.1) verwendet.

Für alpha-Liponsäure lagen weniger als 7 quantitative Ergebnisse vor, sodass keine statistische Bewertung vorgenommen wurde.

3.6.1 Allgemeines Modell nach Horwitz

Anhand der in zahlreichen LVUs für unterschiedliche Parameter und Analysemethoden erhaltenen statistischen Kenndaten hat Horwitz ein allgemeines Modell für die Schätzung der Vergleichsstandardabweichung σ_R abgeleitet [6]. Später wurde das Modell von Thompson für bestimmte Konzentrationsbereiche modifiziert [10]. Die Vergleichsstandardabweichung σ_R kann als relative Zielstandardabweichung σ_{pt} in % des zugewiesenen Wertes verwendet werden und nach untenstehenden Gleichungen berechnet werden [3]. Dabei wird für die Konzentration c der zugewiesene Wert X_{pt} eingesetzt.

Gleichungen	Konzentrationsbereiche	entspricht
$\sigma_R = 0,22c$	$c < 1,2 \times 10^{-7}$	$< 120 \mu\text{g/kg}$
$\sigma_R = 0,02c^{0,8495}$	$1,2 \times 10^{-7} \leq c \leq 0,138$	$\geq 120 \mu\text{g/kg}$
$\sigma_R = 0,01c^{0,5}$	$c > 0,138$	$> 13,8 \text{ g/100g}$

mit c = Massenanteil des Analyten (als relative Größe, z.B. $1 \text{ mg/kg} = 1 \text{ ppm} = 10^{-6} \text{ kg/kg}$)

3.6.2 Auswertung eines Versuchs zur Präzision

Aus der Vergleichsstandardabweichung σ_R und der Wiederholstandardabweichung σ_r eines Versuchs zur Präzision einer Methode (Ringversuch oder LVU) kann unter Berücksichtigung der Anzahl der Wiederholmessungen m der Teilnehmer in der vorliegenden Vergleichsuntersuchung die Zielstandardabweichung σ_{pt} abgeleitet werden [3]:

$$\sigma_{pt} = \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2 (m-1/m)}$$

Für Coenzym Q10 liegen nach unserer Kenntnis z.Zt. keine Ergebnisse von Versuchen zur Präzision aus Laborvergleichsuntersuchungen oder Ringversuchen vor.

In Tabelle 2 sind die Wiederholstandardabweichungen von Methodenveröffentlichungen einzelner Labore bzw. Arbeitsgruppen beispielhaft angeführt.

Tabelle 2: Relative Wiederholstandardabweichungen (RSD_r) veröffentlichter Methoden [16, 17, 18]

Methoden	Parameter	Matrix	RSD _r	Literatur
HPLC	Coenzym Q10	Arzneimittel Sojaöl-Produkt	2,0 %	Andersson (1992)
HPLC-UV	Coenzym Q10	Milch-Produkt	3,0 %	Strazisar et al. (2005)
HPLC-MS	Coenzym Q10	Milch-Produkt	4,0 %	Strazisar et al. (2005)
HPLC-UV	Coenzym Q10	Rohstoffe und Nahrungsergänzungsmittel	2,2 - 5,0 %	Orozco et al. (2007)

3.6.3 Werte aus Erkenntnissen

Die Zielstandardabweichung kann für die Eignungsbeurteilung auf einen Wert festgesetzt werden, der dem Leistungsfähigkeitsniveau entspricht, das der Koordinator für ein wünschenswertes Ziel für die teilnehmenden Laboratorien hält [3].

In der vorliegenden LVU wurde die Zielstandardabweichung gemäß 3.6.1 als geeignet angesehen.

3.7 z-Score

Der z-Score wird herangezogen zur Beurteilung der Ergebnisse der teilnehmenden Labore. Er besagt um welches Vielfache der Zielstandardabweichung (σ_{pt}) das Ergebnis (x_i) des betreffenden Teilnehmers vom zugewiesenen Wert (x_{pt}) abweicht [3].

Die Berechnung erfolgt nach:

$$z_i = \frac{(x_i - x_{pt})}{\sigma_{pt}}$$

Die Anforderungen an die Analytik gelten im Allgemeinen als erfüllt, wenn

$$-2 \leq z \leq 2 .$$

3.7.1 Warn- und Eingriffssignale

Gemäß der ISO 13528 für statistische Verfahren für Eignungsprüfungen wird empfohlen, dass ein Ergebnis, das einen z-Wert $> 3,0$ oder $< -3,0$ ergibt, als „Eingriffssignal“ zu werten ist [3]. Gleichermäßen ist ein z-Wert $> 2,0$ oder $< -2,0$ als „Warnsignal“ zu beurteilen. Ein einzelnes „Eingriffssignal“ oder aber „Warnsignale“ bei zwei aufeinander folgenden LVU-Runden sind als Beleg dafür zu werten, dass eine Anomalie aufgetreten ist, die untersucht werden muss. Eine Fehler- bzw. Ursachenanalyse kann

durch Prüfung des Analysenablaufs inkl. Verständnis und Umsetzung der Messung durch das Personal, Einzelheiten des Messablaufs, Kalibrierung von Geräten und Zusammensetzung von Reagenzien, Übertragungs- bzw. Berechnungsfehler, Richtigkeit und Präzision sowie Einsatz von Referenzmaterial durchgeführt werden. Falls notwendig, muss auf die Probleme durch angemessene Korrekturmaßnahmen reagiert werden [3].

DLA stellt in den z-Score-Abbildungen die Grenzen für die Warn- und Eingriffssignale als gelbe bzw. rote Linien dar. Die jeweiligen Werte haben gemäß ISO 13528 nur Gültigkeit sofern ≥ 10 Ergebnisse vorliegen [3].

3.8 z'-Score

Der z'-Score kann u.a. zur Beurteilung der Ergebnisse der teilnehmenden Labore herangezogen werden, wenn die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes berücksichtigt werden muss (s. 3.8). Der z'-Score drückt das Verhältnis der Abweichung des Ergebnisses (x_i) des betreffenden Teilnehmers vom zugewiesenen Wert zur Wurzel aus der Quadratsumme von Zielstandardabweichung (σ_{pt}) und Standardunsicherheit ($U(x_{pt})$) aus [3].

Die Berechnung erfolgt nach:

$$z'_i = \frac{x_i - x_{pt}}{\sqrt{\sigma_{pt}^2 + u_{(x_{pt})}^2}}$$

Sofern eine Bewertung der Ergebnisse mittels z'-Score erfolgt, haben wir im Folgenden den Ausdruck im Nenner als Zielstandardabweichung σ_{pt}' definiert.

Die Anforderungen an die Analytik gelten im Allgemeinen als erfüllt, wenn

$$-2 \leq z' \leq 2 .$$

Zu Warn- und Eingriffssignalen siehe 3.7.1.

3.9 Variationskoeffizient (VK_R)

Der Variationskoeffizient (VK_R) der Vergleichspräzision (= relative Vergleichsstandardabweichung) errechnet sich aus der Vergleichsstandardabweichung S_R und dem Mittelwert [4, 13]:

$$VK_R = \frac{S_R * 100}{\bar{x}}$$

Im Gegensatz zur Standardabweichung als ein Maß für die absolute Variabilität gibt der VK_R die relative Variabilität innerhalb eines Datenbereichs an. Während ein niedriger VK_R von z.B. < 5-10% als Beleg für einen homogenen Ergebnissatz gelten kann, deutet ein VK_R von mehr als 50% auf eine „starke Inhomogenität der statistischen Masse“ hin, sodass die Eignung für bestimmte Anwendungszwecke wie die Beurteilung von Höchstwertüberschreitungen oder die Leistungsbeurteilung der teilnehmenden Laboratorien ggf. nicht mehr gegeben sein kann [3].

3.10 Quotient S^*/σ_{pt}

In Anlehnung an den HorRat-Wert kann die Bewertung einer Laborvergleichsuntersuchung als aussagekräftig gelten, wenn der Quotient von robuster Standardabweichung S^* und Zielstandardabweichung σ_{pt} nicht über 2 liegt. Ein über 2 liegender Wert bedeutet, dass die Präzision nicht zufriedenstellend ist, d.h., dass die Präzision aus analytischen Gründen zu variabel ist oder die festgestellte Variation höher ist als für die angewandte Methode geschätzt wurde. Somit ist eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse nicht gewährleistet [3].

3.11 Standardunsicherheit

Jeder zugewiesene Wert ist mit einer Standardunsicherheit behaftet, die von der Analysenmethode, Unterschieden der eingesetzten Analysenmethoden, dem Probenmaterial und der Anzahl der Teilnehmer (P) einer LVU beeinflusst wird. Die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes ($U_{(x_{pt})}$) wird für die vorliegende LVU wie folgt berechnet [3]:

$$u_{(x_{pt})} = 1,25 \times \frac{s^*}{\sqrt{p}}$$

Ist $U_{(x_{pt})} \leq 0,3 \sigma_{pt}$ muss die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes nicht berücksichtigt werden [3]. Ein deutliches Überschreiten des Wertes von 0,3 ist ein Hinweis darauf, dass die Zielstandardabweichung ggf. zu gering für die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes gewählt wurde.

Der Quotient $U_{(x_{pt})}/\sigma_{pt}$ ist in den Kenndaten angegeben.

4. Ergebnisse

Alle folgenden Tabellen sind anonymisiert. Den teilnehmenden Instituten wird mit dem Versand dieser Auswertung ihre individuelle Auswertenummer mitgeteilt.

In der oberen Tabelle sind die Kenndaten aufgeführt:

Kenndaten
Anzahl der Messergebnisse
Anzahl der Ausreißer
Mittelwert
Median
Robuster Mittelwert (X_{pt})
Robuste Standardabweichung (S^*)
Anzahl mit m Wiederholmessungen
Wiederholstandardabweichung (S_r)
Variationskoeffizient (VK_r) in %
Vergleichsstandardabweichung (S_R)
Variationskoeffizient (VK_R) in %
Zielkenndaten:
Zielstandardabweichung σ_{pt} oder σ_{pt}'
Zielstandardabweichung zur Information
untere Grenze des Zielbereichs ($X_{pt} - 2\sigma_{pt}$) *
obere Grenze des Zielbereichs ($X_{pt} + 2\sigma_{pt}$) *
Quotient S^*/σ_{pt} oder S^*/σ_{pt}'
Standardunsicherheit $U_{(X_{pt})}$
Quotient $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}$ oder $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}'$
Ergebnisse im Zielbereich
Prozent im Zielbereich

* Zielbereich berechnet mit z-Score oder z'-Score

In der unteren Tabelle sind die Einzelergebnisse der teilnehmenden Labore aufgeführt:

Auswertenummer	Parameter [Einheit / Unit]	Abweichung	z-Score σ_{pt}	z-Score (Info)	Hinweis
Evaluation number		Deviation			Remark

4.1 Coenzym Q10 (Ubiquinon) in mg/100g**Vergleichsuntersuchung / Proficiency Test**

Kenndaten	
Anzahl der Messergebnisse	8
Anzahl der Ausreißer	0
Mittelwert	241
Median	245
Robuster Mittelwert (X_{pt})	241
Robuste Standardabweichung (S^*)	15,0
Anzahl mit 2 Wiederholmessungen	7
Wiederholstandardabweichung (S_r)	2,69
Variationskoeffizient (VK_r)	1,13%
Vergleichsstandardabweichung (S_R)	12,2
Variationskoeffizient (VK_R)	5,11%
<i>Zielkenndaten:</i>	
Zielstandardabweichung σ_{pt}	12,0
Untere Grenze des Zielbereichs	217
Obere Grenze des Zielbereichs	265
Quotient S^*/σ_{pt}	1,3
Standardunsicherheit $U_{(X_{pt})}$	6,63
Quotient $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}$	0,55
Ergebnisse im Zielbereich	8
Prozent im Zielbereich	100%

Anmerkungen zu den Kenndaten:

Die Zielstandardabweichung wurde nach Horwitz berechnet.

Die Auswertung zeigte eine normale bis geringe Variabilität der Ergebnisse. Der Quotient S^*/σ_{pt} lag deutlich unter 2,0. Die robuste Standardabweichung sowie Wiederhol- und Vergleichsstandardabweichung liegen im Bereich von etablierten Werten für die eingesetzten Bestimmungsmethoden (vgl. 3.6.2). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist gegeben.

Der Quotient $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}$ liegt mit 0,55 über 0,3 und ist aufgrund der anderen Kenndaten und der Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden akzeptabel.

Alle Ergebnisse lagen im Zielbereich.

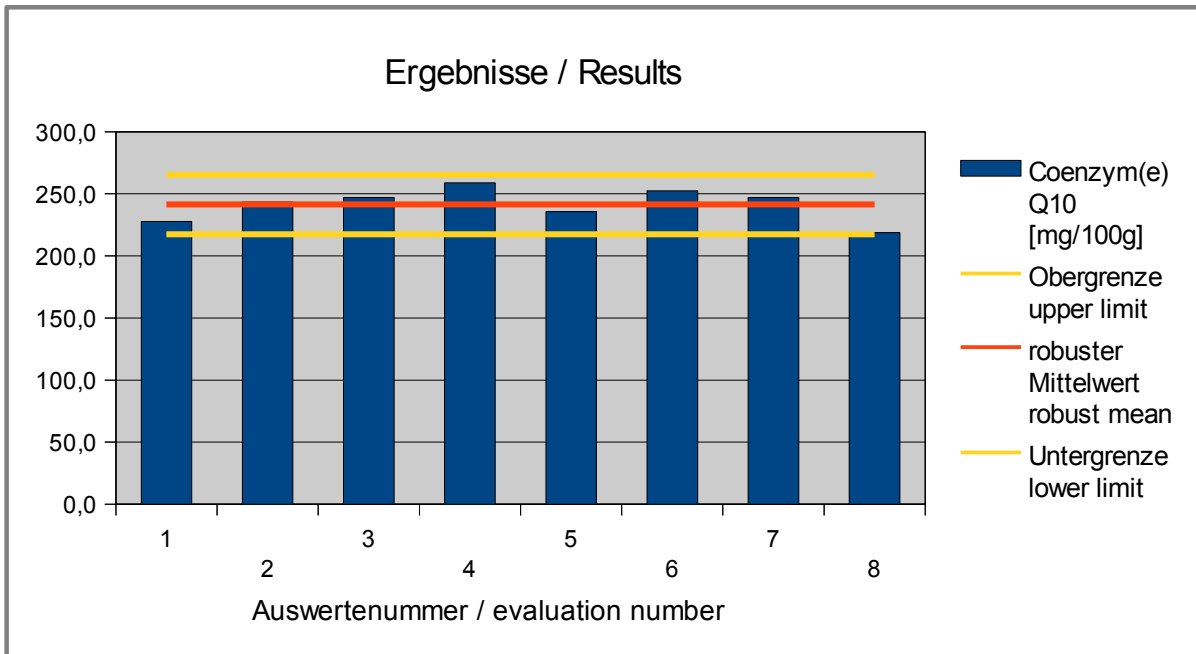


Abb. 1: Ergebnisse Coenzym Q10

Fig. 1: Results coenzyme Q10

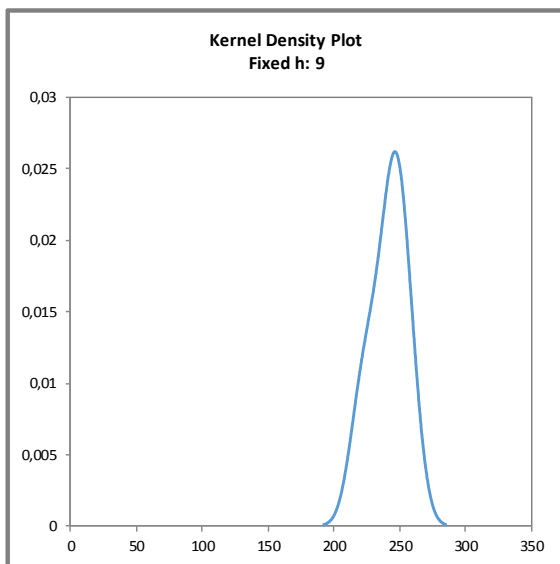


Abb. 2: Kerndichte-Schätzung der Ergebnisse für Coenzym Q10 (mit $h = 0,75 \times \sigma_{pt}$ von X_{pt})

Fig. 2: Kernel density plot of coenzyme Q10 results (with $h = 0,75 \times \sigma_{pt}$ von X_{pt})

Anmerkung:

Die Kerndichte-Schätzung zeigt annähernd eine Normalverteilung der Ergebnisse (s. Abb. 2).

**Ergebnisse der Teilnehmer:
Results of Participants:**

Auswertenummer	Coenzym(e) Q10 [mg/100g]	Abweichung [mg/100g]	z-Score	Hinweis
Evaluation number		Deviation [mg/100g]	(σ_{pt})	Remark
1	227,64	-13,7	-1,1	
2	243,4	2,0	0,2	
3	247	5,6	0,5	
4	259	17,6	1,5	
5	235,64	-5,7	-0,5	
6	252,3	10,9	0,9	
7	247	5,6	0,5	
8	218,7	-22,7	-1,9	

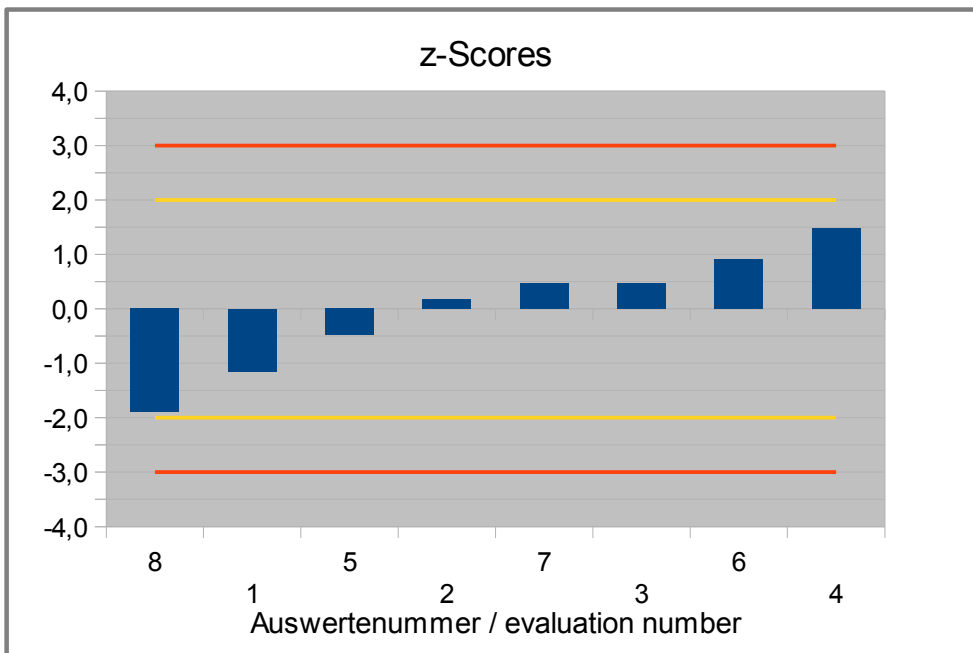


Abb. 3: Z-Scores Coenzym Q10
Fig. 3: Z-Scores coenzyme Q10

4.2 Alpha-Liponsäure in mg/100g

Vergleichsuntersuchung / Proficiency Test

Es liegt nur ein Ergebnis vor (Teilnehmer 4: 1437 mg/100g).
Weitere Angaben sind der Dokumentation zu entnehmen.

5. Dokumentation

5.1 Primärdaten

Parameter	Teilnehmer	Einheit	Proben-Nr. A	Proben-Nr. B	Ergebnis (Mittel)	Ergebnis A	Ergebnis B	Wiederfindungsrate [%]
Analyte	Participant	Unit	Sample No. A	Sample No. B	Result (Mean)	Result A	Result B	Recovery rate [%]
Coenzym(e) Q10	1	mg/100g	23	51	227,64	236,92 (ohne WF 227,44)	234,9 (ohne WF 227,85)	97
	2	mg/100g	16	42	243,4	241	245,7	
	3	mg/100g	31	45	247	242 (ohne WF 245)	244 (ohne WF 248)	98,6
	4	mg/100g	37	6	259			
	5	mg/100g	26	39	235,64	236,22	235,06	n/a
	6	mg/100g	1	22	252,3	253,9	250,7	
	7	mg/100g	3	48	247	245	249	
	8	mg/100g	12	29	218,7	221,9	215,4	100
alpha-Liponsäure / alpha-Liponic Acid	1	mg/100g	23	51				
	2	mg/100g	16	42				
	3	mg/100g	31	45	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	4	mg/100g	37	6	1437			
	5	mg/100g	26	39	n/a	n/a	n/a	n/a
	6	mg/100g	1	22				
	7	mg/100g	3	48				
	8	mg/100g	12	29				

5.2 Homogenität

5.2.1 Homogenitätsuntersuchung der abgefüllten LVU-Proben

Homogenitätsprüfung anhand der Bestimmung von Coenzym Q10 mittels HPLC/UV:

Wiederholmessungen	mg/100g
1	272
2	280
3	282
4	284
5	277

Allgemeiner Mittelwert 279
Wiederholstandardabweichung 4,7 1,7%

5.2.2 Wiederholstandardabweichung der Doppelbestimmungen der Teilnehmer

Die Wiederholstandardabweichung S_r wurde aus den Daten wie unter 5.1 dokumentiert berechnet und ist bei den Kenndaten unter 4.1 angegeben.

Sie beträgt $S_r = 2,69$ mg/100g mit $CV_r = 1,13$ % von X für Coenzym Q10.

5.2.3 Gegenüberstellung der aufsteigenden Probennummern und der betreffenden Einzel-Messwerte

Aus der Gegenüberstellung der aufsteigenden Probennummern und den zugehörigen Messergebnissen lässt sich die Homogenität des chronologisch abgefüllten LVU-Materials anhand der Trendlinien-Funktion charakterisieren:

Coenzym Q10

Probennummern: 1 - 51

Messergebnisse: 14

Trendlinienbereich: $241,1 \pm 1,13 \text{ mg}/100\text{g}$ ($= \pm 0,094 \times \sigma_{pt}$)

Maximale relative Abweichung zum Mittelwert: $\pm 0,469\%$

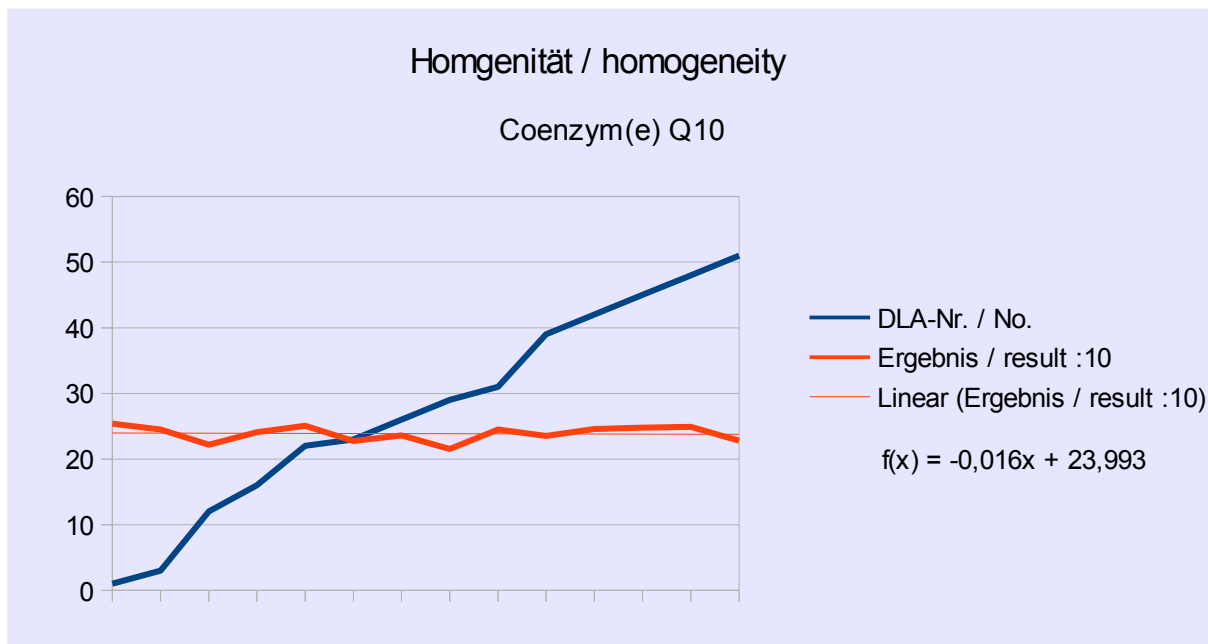


Abb. 4: Trendfunktion Probennummern / Coenzym Q10
Ergebnisse (: 10 dargestellt)

Fig. 4: trend line function sample number / coenzyme Q10
results (: 10 shown)

5.3 Analytische Methoden*Angaben der Teilnehmer*

Parameter	Teilnehmer	Methodenbeschreibung	Hinweise zur Analyse	NG	BG	Wiederfindung mit gleicher Matrix	Methode ist akkreditiert	Sonstige Hinweise
Analyte	Participant	Method description	Notes to analysis	LOD	LOQ	Recovery with same matrix	Method accredited	Further remarks
Coenzym(e) Q10	1	Hausmethode nach Aquanova	-	0,04	0,4	nein	ja	Wiederfindung wurde mit Standardsubstanz bestimmt
	2	HPLC					nein	ohne Berücksichtigung der Wiederfindungsrate
	3	HPLC-DAD	keine	8	30	ja / nein	ja / nein	
	4						nein	
	5	RP-HPLC	n/a	n/a	n/a	n/a	ja	n/a
	6	HPLC DAD (210nm)	FI/FI Extraktion mit Isooctan/TBME	0,1 mg/100g	0,5 mg/100g	nein	nein	
	7	nach Extraktion per LC-DAD	Extraktion mit Aceton	17 mg/100 g	50 mg/100 g		ja	
	8	Bestimmung des Gehalts an Coenzym Q10		0,2 mg/L	2,5 mg/L	ja	ja	

Parameter	Teilnehmer	Methodenbeschreibung	Hinweise zur Analyse	NG	BG	Wiederfindung mit gleicher Matrix	Methode ist akkreditiert	Sonstige Hinweise
Analyte	Participant	Method description	Notes to analysis	LOD	LOQ	Recovery with same matrix	Method accredited	Further remarks
alpha-Liponsäure / alpha-Liponic Acid	1							
	2							
	3							
	4						nein	
	5	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	6							
	7							
	8							

6. Verzeichnis der teilnehmenden Institute in alphabetischer Reihenfolge

Teilnehmer / Participant	Ort / Town	Land / Country
		Deutschland
		Deutschland
		Deutschland
		Deutschland
		USA
		Deutschland
		Deutschland
		Deutschland
		Deutschland

[Die Adressdaten der Teilnehmer wurden für die allgemeine Veröffentlichung des Auswerte-Berichts nicht angegeben.]

[The address data of the participants were deleted for publication of the evaluation report.]

7. Verzeichnis relevanter Literatur

1. DIN EN ISO/IEC 17025:2005; Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien / General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
2. DIN EN ISO/IEC 17043:2010; Konformitätsbewertung - Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen / Conformity assessment - General requirements for proficiency testing
3. ISO 13528:2015 & DIN ISO 13528:2009; Statistische Verfahren für Eignungsprüfungen durch Ringversuche / Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons
4. ASU §64 LFGB: Planung und statistische Auswertung von Ringversuchen zur Methodvalidierung / DIN ISO 5725 series part 1, 2 and 6 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results
5. Verordnung / Regulation 882/2004/EU; Verordnung über über amtliche Kontrollen zur Überprüfung der Einhaltung des Lebensmittel- und Futtermittelrechts sowie der Bestimmungen über Tiergesundheit und Tierschutz / Regulation on official controls performed to ensure the verification of compliance with feed and food law, animal health and animal welfare rules
6. Evaluation of analytical methods used for regulation of food and drugs; W. Horwitz; Analytical Chemistry, 54, 67-76 (1982)
7. The International Harmonised Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Laboratories ; J.AOAC Int., 76(4), 926 - 940 (1993)
8. A Horwitz-like funktion describes precision in proficiency test; M. Thompson, P.J. Lowthian; Analyst, 120, 271-272 (1995)
9. Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies; W. Horwitz; Pure & Applied Chemistry, 67, 331-343 (1995)
10. Recent trends in inter-laboratory precision at ppb and sub-ppb concentrations in relation to fitness for purpose criteria in proficiency testing; M. Thompson; Analyst, 125, 385-386 (2000)
11. The International Harmonised Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories; Pure Appl Chem, 78, 145 - 196 (2006)
12. AMC Kernel Density - Representing data distributions with kernel density estimates, amc technical brief, Editor M Thompson, Analytical Methods Committee, AMCTB No 4, Revised March 2006 and Excel Add-in Kernel.xla 1.0e by Royal Society of Chemistry
13. EURACHEM/CITAC Leitfaden, Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen (2003); Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (1999)
14. GMP+ Feed Certification scheme, Module: Feed Safety Assurance, chapter 5.7 Checking procedure for the process accuracy of compound feed with micro tracers in GMP+ BA2 Control of residues, Version: 1st of January 2015 GMP+ International B.V.
15. MTSE SOP No. 010.01 (2014): Quantitative measurement of mixing uniformity and carry-over in powder mixtures with the rotary detector technique, MTSE Micro Tracers Services Europe GmbH
16. Andersson (1992) Determination of coenzyme Q by non-aqueous reversed-phase liquid chromatography. J Chromatogr. 606(2):272-6
17. Strazisar et al. (2005) Quantitative determination of coenzyme Q10 by liquid chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry in dairy products. J AOAC Int. 88(4):1020-7
18. Orozco et al. (2007) Determination of ubiquinol-10 (coenzyme Q10, ubiquinol-10) in raw materials and dietary supplements by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection: single-laboratory validation. J AOAC Int. 90(5):1227-36

DLA 49/2016 - Nahrungsergänzungsmittel III

Acht Teilnehmer haben mindestens ein Ergebnis eingereicht. Die Auswertung erfolgte hinsichtlich des Parameters Coenzym Q10. Für Alpha-Liponsäure lag nur ein Ergebnis vor. Für die statistische Bewertung der Coenzym Q10 Ergebnisse wurde die Zielstandardabweichung nach dem allgemeinen Modell nach Horwitz herangezogen. Details sind dem Auswertebereicht zu entnehmen. Ein Teilnehmer hatte seinen Sitz im außereuropäischen Ausland (USA).