

Validierungsdokumentation
Granulate PhytoComm

HiperScan GmbH

3. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Kontext dieses Dokuments	7
Kriterien für die Aufnahme von Substanzen	8
Validierungskonzept	9
Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen	9
Besonderheiten einzelner Substanzklassen	12
Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>	13
Fazit	13
Begriffserklärung	15
Zusammenfassung	19
Validierproben	19
Ergebnis der Validierung	19
Validierungsberichte	21
Ai Ye	21
Ba Ji Tian	25
Bai Bian Dou	29
Bai He	33
Bai Hua She She Cao	37
Bai Mao Gen	41
Bai Shao Yao	45
Bai Xian Pi	49
Bai Zhu	53
Ban Xia (Jiang)	57
Ban Zhi Lian	61
Bu Gu Zhi	65
Cang Er Zi	69
Cang Zhu	73
Chai Hu	77
Che Qian Zi	81
Chen Pi	85
Chi Shao (Yao)	89
Chuan Lian Zi	93
Chuan Niu Xi	97
Chuan Xiong	101
Da Huang	105
Da Zao	109
Dan Dou Chi	113
Dan Shen	117
Dan Zhu Ye	121
Dang Gui	125
Dang Gui Wei	129
Dang Shen	133
Di Gu Pi	137
Dong Gua Zi	141
Dong Kui Zi	145
Du Huo	149
Du Zhong	153
E Zhu	157
Fang Feng	161
Fang Ji	165
Fo Shou	169
Fu Ling	173
Fu Xiao Mai	177

Fu Zi	181
Gan Cao	185
Gan Jiang	189
Ge Gen	193
Gou Qi Zi	197
Gou Teng	201
Gu Sui Bu	205
Gua Lou	209
Guang Huo Xiang	213
Gui Zhi	217
He Huan Pi	223
He Shou Wu	227
Hong Jing Tian	231
Hou Po	235
Hua Shi	239
Huai Hua	243
Huang Bo	247
Huang Jing	251
Huang Lian	255
Huang Qi	259
Huang Qin	263
Huo Ma Ren	267
Ji Li	271
Jiang Huang	275
Jiao Gu Lan	279
Jie Geng	283
Jin Qian Cao	287
Jin Yin Hua	291
Jing Jie	295
Ju Hua	299
Ku Shen	303
Lai Fu Zi	307
Lian Qiao	311
Lian Zi	315
Ling Zhi	319
Long Dan (Cao)	323
Long Yan Rou	327
Lu Gen	331
Lu Lu Tong	335
Ma Huang	339
Ma Huang Gen	343
Mai Men Dong	347
Mai Ya	351
Man Jing Zi	355
Mang Xiao	359
Mao Dong Qing	363
Mo Yao	367
Mu Dan Pi	371
Mu Gua	375
Nü Zhen Zi	379
Pi Pa Ye	383
Pu Gong Ying	387
Qiang Huo	391
Qin Jiao	395
Qing Hao	399
Qing Pi	403
Rou Cong Rong	407

Rou Gui	411
Ru Xiang	415
San Leng	419
San Qi	423
Sang Bai Pi	427
Sang Ji Sheng	431
Sang Ye	435
Sang Zhi	439
Sha Ren	443
Shan Yao	447
Shan Yu Rou	451
She Gan	455
Shen Qu	459
Sheng Jiang	463
Sheng Ma	467
Shu Di (Huang)	471
Suan Zao Ren	475
Tai Zi Shen	479
Tao Ren	483
Tian Hua Fen	487
Tian Men Dong	491
Tu Fu Ling	495
Tu Si Zi	499
Wang Bu Liu Xing	503
Wei Ling Xian	507
Wu Mei	511
Wu Wei Zi	515
Wu Yao	519
Xi Yang Shen	523
Xia Ku Cao	527
Xiang Fu	531
Xiao Hui Xiang	535
Xie Bai	539
Xin Yi	543
Xu Duan	547
Xuan Shen	551
Yan Hu Suo	555
Ye Jiao Teng	559
Yi Mu Cao	563
Yi Yi Ren	567
Yi Zhi Ren	571
Yin Chen Hao	575
Yin Yang Huo	579
Yu Jin	583
Yuan Zhi	587
Ze Xie	591
Zhe Bei Mu	595
Zhi Ke	599
Zhi Mu	603
Zhi Shi	607
Zhi Zi	611
Zhu Ru	615
Zi Su Zi	619
Zi Wan	623
(Ku) Xing Ren	627
(Sheng) Di Huang	631
(Shi) Chang Pu	635

Anhang	639
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	639
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	641
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	643
Anforderungen an die Validierung	647
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	648
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe	649
Literatur	651
Index	653

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 *Granulate PhytoComm*.

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 *Granulate PhytoComm*. Zu jeder veröffentlichten Version der Referenzdatenbank wird für alle enthaltenen Substanzklassen eine Validierungsdokumentation erstellt.

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

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

- Die Datenbank wird ausschließlich aus Spektren aufgebaut, welche durch die *HiperScan GmbH* an rückverfolgbaren Proben in pharmazeutischer Qualität aufgenommen wurden.
 - Die Proben werden über die apotheken-üblichen Quellen beschafft (*DAC III.2.: Bezugquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).
 - Ein valides Herstellerzertifikat liegt vor (Gehalt, Reinheit und Identität der Charge).
 - Die Identität wurde von einem zertifizierten Prüflabor oder der *HiperScan GmbH* bestätigt.
- Jede Version der Referenzdatenbank (jedes Update) wird komplett validiert.
 - In drei separat ausgewerteten Validierungsläufen werden Kalibrierspektren (*Typ A*), weitere Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden (*Typ B*), und Spektren aus dem Feld (*Typ C*) dem *IdentModul* zur Bewertung vorgelegt.
 - Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.
 - Dabei werden auch die verschiedenen Substanzklassen auf gegenseitige Ablehnung geprüft, wo dies sachlich gerechtfertigt ist (siehe Abschnitt *Zusammenfassung*).
- In die Validierung mit Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden, müssen Spektren von mindestens einer unabhängigen Probe eingehen, d.h. Spektren aus einer Charge, von der keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Darüberhinaus müssen die Spektren vom *Typ A* und *Typ B* von mindestens drei unterschiedlichen Chargen stammen.
- In den Aufbau der Datenbank und in die Validierung dürfen zusätzlich Spektren von Substanzen eingehen, für die keine Prüfung auf Identität mittels NIR angeboten wird. Dies dient der sicheren Abgrenzung gegenüber diesen Substanzen.

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

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

- a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.
- b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.
- c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.
- d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf 9 festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.
- e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.

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

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

g) Liegen für alle Substanzklassen *chemometrische Modelle* vor, die beide Kriterien erfüllen (Abstandsmatrix und keine *Falsch-Positiven*), so werden sie zusammen mit den Bewertungsalgorithmen zu einem *IdentModul* verbunden und verschlüsselt. Diese Einheit kann nicht mehr verändert werden. Sie wird durch die Validierung in ihrer Gesamtfunktion überprüft.

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

- a) Dem *IdentModul* als Ganzes werden Validierspektren in gleicher Weise zur Bewertung übergeben, wie die Spektroskopiesoftware *QuickStep* gemessene Spektren übergibt.

- b) Nach Vorlage jedes Spektrums antwortet das *IdentModul*, ob es eine Substanz erkannt hat und welche Substanz erkannt wurde.
- c) Die Antwort wird für jede mögliche Eingangsvermutung (jede messbare Substanz der Substanzklasse) auf Richtigkeit geprüft und nach *Richtig-Negativ*, *Falsch-Negativ*, *Richtig-Positiv* und *Falsch-Positiv* gezählt. Diese Zahlen werden für jede Substanz und zusätzlich im Abschnitt *Zusammenfassung* nach den Typen *A*, *B* und *C* getrennt angegeben.
- d) Es ist kein einziges *Falsch-Positives* Ergebnis zugelassen.
- e) Wird auch dieses Kriterium für alle Substanzklassen erfüllt, erfolgt die Freigabe des *IdentModuls*.

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

Die Substanzklasse **HCK** enthält die *HCK-Mikronährstoffe* des schweizer Unternehmens *Hepart AG*. Die *HiperScan GmbH* erhält die Referenzproben direkt vom Hersteller. Zu jeder Referenzprobe erhält die *HiperScan GmbH* auch Herstellerzertifikate und bewahrt diese auf. Eine erneute Überprüfung der Identität der Referenzprobe führt die *HiperScan GmbH* nicht durch. Die Identität der Referenzproben wird also durch die *Hepart AG* belegt. Die Spektren aller von der *Hepart AG* zur Verfügung gestellten Chargen werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen und gehen in die Datenbank ein.

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

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

Für die Klasse *PhytoComm* wurde mit dem Update 2016-01 eine neue Möglichkeit der Bewertung geschaffen. Da die Risiken deutlich unter denen von chemischen Wirkstoffen liegen, kann der Apotheker nach eigener Risikoabschätzung ein angemessenes Kriterium für die *Spezifität* festlegen. Die Datenbank wird dafür ohne Berücksichtigung der Sicherheitsabstände erstellt, und es ist vorab kein Kriterium für die *Spezifität* festgelegt. Stattdessen wird in der Validierung für jede Substanz die *Spezifität* für die Prüfung auf Identität mit dieser konkreten Substanz berechnet und mit dem Messergebnis angegeben. Der Apotheker beurteilt dann selbst, ob diese Sicherheit dem Risiko der Substanz angemessen ist.

Es erfolgt zusätzlich die Angabe einer statistischen Prognose für die *Spezifität*, welche nach der *Rule of Three* [10, 11] ermittelt wird. Für diese Prognose nimmt man an, es hätte drei Falsch-Ergebnisse mehr gegeben, und man erhält eine untere Schranke für die *Spezifität*. Besondere Bedeutung kommt diesem Wert zu, wenn für eine Substanz während der Validierung eine *Spezifität* von 100 % erreicht wird. In diesem Fall erlaubt die untere Schranke der *Spezifität* Rückschlüsse auf die Größenordnung der vorliegenden Sicherheit, für welche bei einer unendlichen Anzahl von Validierungsspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Begriffserklärung

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

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

In Substanzklassen sind die Substanzen des *IdentModuls* organisiert. Die Substanzklassen sind voneinander unabhängige Substanz-Datenbanken, die größtenteils auch unabhängig voneinander abonniert werden können. Zum einen werden in den Substanzklassen die flüssigen und halbfesten Substanzen von den festen Pulvern getrennt, weil sie gegen unterschiedliche Referenzen gemessen werden und deshalb die Spektren nicht vergleichbar sind. Zum anderen werden z.B. die Arzneibuch-Substanzen getrennt von der hersteller-spezifischen Datenbank *PhytoComm* für TCM-Ausgangsstoffe (traditionelle chinesische Medizin) geführt.

Die einzelnen Substanzklassen müssen nur teilweise gegeneinander abgegrenzt werden. Oft besteht kein Verwechslungsrisiko, weil sie nur aus unterschiedlichen Quellen zu beziehen sind. Andererseits handelt es sich vielfach um Substanzen, die nicht unterschieden werden müssen. Beispielsweise muss *Huang Qi*-Granulat der Firma *PhytoComm* weder von *Huang Qi*-Granulat der Firma *HerbaSinica* abgegrenzt werden, noch ist eine Übereinstimmung zwingend. Hinter einer Substanzklasse steht jeweils ein einziges [chemometrisches Modell](#). (Wenngleich mehrere gegeneinander abgesicherte chemometrische Modelle zulässig wären.) Die Begriffe *Substanzklasse*, *chemometrisches Modell* und *Datenbanken* werden hier meist synonym gebraucht.

Eine Substanzgruppe fasst jeweils alle Substanzen innerhalb einer [Substanzklasse](#) zusammen, die anhand Ihrer NIR-Spektren nicht sicher voneinander unterschieden werden können. Alle anderen Substanzen der Datenbank können aber ausgeschlossen werden.

Die Bildung von Untergruppen wird im *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* [3] angesprochen. Auf diese Weise können EDV-technische Beschränkungen bei umfangreichen Datenbanken umgangen werden, und es ist möglich, einzelne Untergruppen mit verschiedenen Spektrenvorbehandlungen aufzubereiten. Die Validierung der Untergruppen gegeneinander ist erforderlich. Die *HiperScan GmbH* hat diese technischen Beschränkungen gelöst und verwendet innerhalb einer Substanzklasse keine Untergruppen mehr.

Die Hauptkomponentenanalyse [8, 9], auch *Principal Component Analysis* (PCA), ist ein Verfahren der multivariaten Statistik bzw. multivariaten Datenanalyse. Sie dient dazu, umfangreiche Datensätze zu strukturieren, zu vereinfachen und zu veranschaulichen, indem eine Vielzahl statistischer Variablen durch eine geringere Zahl möglichst aussagekräftiger Linearkombinationen (die *Hauptkomponenten*) beschrieben werden. Im *Apo-Ident IdentModul* wird die PCA zur Bewertung der aufgenommenen Spektrendaten (entspr. *Ph. Eur. 2.2.40* [3]) genutzt.

Der Begriff Validierung ist in den beiden hier relevanten Zusammenhängen mit unterschiedlichen (wenn auch verwandten) Bedeutungen festgelegt.

Im Sinne der Fachdisziplin *Chemometrie* ist die Validierung ein Verfahrensschritt bei der Erstellung eines [chemometrischen Modells](#): Nachdem im Schritt der Kalibrierung aus einem Satz Referenzspektren eine Transformationsmatrix, Grenzen und verschiedene Parameter berechnet bzw. festgelegt worden sind [8, 9], bestimmt der Schritt der Validierung anhand der Validierspektren die Leistungsfähigkeit des Modells (Trennschärfe, Genauigkeit, ...). Standardmäßig ist hier eine Stichprobe vorgesehen. Damit die Validierung Beweiskraft erhält, muss der Validierspektren-Satz geeignet umfangreich gewählt werden (*repräsentativ* und *vollständig*). Mit den Begriffen *Validierungslauf* oder *Validierungsschritt* ist immer der Verfahrensschritt in diesem Sinne gemeint.

Im regulatorischen Sinne (der pharmazeutischen Produktion) ist die Validierung der dokumentierte Beweis, dass ein Prozess oder ein System die vorher spezifizierten Anforderungen im praktischen Einsatz reproduzierbar erfüllt. In diesem Sinne werden die Datenbanken von *Apo-Ident* erst mit der Validierungsdokumentation, zu der auch dieses Dokument gehört, zu validierten Datenbanken.

Das *Europäische Arzneibuch* verwendet den Begriff Validierung im *Abschnitt 2.2.40* im Sinne der Fachdisziplin *Chemometrie* [3].

Die Robustheit eines Verfahrens ist die Eigenschaft, durch Schwankungen der Umwelt (z.B. Temperatur oder Feuchtigkeit) nur wenig beeinflusst zu werden. Eine Methode ist robust, wenn die Umweltbedingungen das Endergebnis nicht oder nur unwesentlich verfälschen.

Die Spezifität einer Klassifikation (eines chemometrischen Modells) ist die **Richtig-Negativ-Rate**.

Die Erkennungsrate (auch Sensitivität) ist die **Richtig-Positiv-Rate**. Sie gibt an in wieviel Prozent der Fälle eine korrekt aufgestellte Substanz auch wirklich bestätigt wird.

Die Richtig-Negativ-Rate bezeichnet den Anteil der während der Validierung richtig als Nicht-Identität klassifizierten Spektren. Dies entspricht einer korrekten Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „nicht identifiziert“ beurteilt wird. Die *Richtig-Negativ-Rate* entspricht der bedingten Häufigkeit

$$h(\text{abgewiesen}|\text{tatsächlich keine Identität}) = \frac{r_n}{r_n + f_p}$$

mit r_n als Gesamtzahl der *Richtig-Negativen* Klassifikationen und f_p als Gesamtzahl der *Falsch-Positiven* Klassifikationen. Für eine erfolgreiche Validierung eines *IdentModuls* müssen alle dieser Kategorie angehörenden vorgelegten Spektren als *entspricht nicht* klassifiziert werden.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. Das Gewicht jedes Spektrums einer Substanz/Substanzgruppe *i* ergibt sich somit zu

$$w_i = \frac{1}{n_i}$$

mit n_i Anzahl der Spektren dieser Substanz/Substanzgruppe. Diese Wichtung stellt sicher, dass das Gesamtergebnis sich nicht schönen lässt, indem man besonders viele Spektren von leicht trennbaren Substanzen hinzufügt.

Die Richtig-Positiv-Rate bezeichnet den Anteil der während der Validierung richtig als Identität klassifizierten Spektren. Dies entspricht einer korrekten Klassifikation. Sie bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *A* als „identifiziert“ beurteilt wird. Die *Richtig-Positiv-Rate* entspricht der bedingten Häufigkeit

$$h(\text{identifiziert}|\text{tatsächlich Identität}) = \frac{r_p}{r_p + f_n}$$

mit r_p als Gesamtzahl der *Richtig-Positiven* Klassifikationen und f_n als Gesamtzahl der *Falsch-Negativen* Klassifikationen. Die *Richtig-Positiv-Rate* ist ein Maß für die Erkennungsrate des validierten *Apo-Ident* Identmoduls.

Damit jede Substanz mit dem gleichen Gewicht eingeht, erfolgt die Wichtung der Spektren, wie für die **Richtig-Negativ-Rate** beschrieben.

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

Das Falsch-Positiv-Ergebnis bezeichnet ein während der Validierung fälschlich als Identität klassifiziertes Spektrum. Dies ist die kritischste Art der möglichen Fehlklassifikation. Es bedeutet, dass eine Substanz *A* bei der Identitätsprüfung auf Substanz *B* als „identifiziert“ beurteilt wird. Für eine erfolgreiche Validierung eines *IdentModuls* wird eine Anzahl falsch-positiver Ereignisse von Null für alle in die Validierung eingehenden Spektren verlangt. Ausgenommen von dieser Restriktion ist die Klasse der TCM-Granulate der Firma *PhytoComm*, wie in [Besonderheiten einzelner Substanzklassen](#) beschrieben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

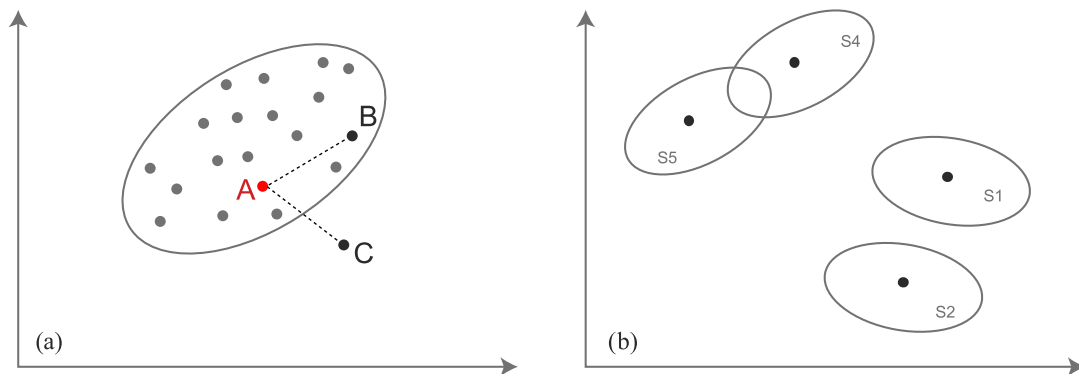


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

Zieht ein Lieferant dagegen in seinem Wareneingang eine Probe für Prüfungen und teilt sie auf mehrere Laborbehälter auf, so wird die Substanz in allen Laborbehältern weiterhin der selben Probe zugerechnet. Die *HiperScan GmbH* nutzt nur eine der Teilproben.

Die Referenzproben werden zum Aufbau der Datenbank verwendet. An ihnen werden die *Referenzspektren* aufgenommen. In der Fachsprache der Chemometrie sagt man eher: Bei der *Kalibrierung* wird aus den an *Kalibrierproben* aufgenommenen *Kalibrierspektren* ein *chemometrisches Modell* generiert, dessen Qualität anschließend in der *Validierung* beurteilt wird.

Referenzproben werden aus apotheken-üblichen Quellen in pharmazeutischer Qualität beschafft. Ihre Identität wird geprüft. Die Referenzspektren werden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. In der Dokumentation werden u.a. Hersteller und Chargen-Nummer festgehalten.

Referenzproben werden durch eine Proben-ID eindeutig bezeichnet. Proben ohne Proben-ID dürfen nicht als Referenzproben verwendet werden.

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* wurden insgesamt 34 175 Spektren von 761 verschiedenen Chargen von insgesamt 232 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

Typ A Kalibrierspektren. Dies sind die in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangenen Spektren. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten in den Abschnitten *Kalibrierproben* und *Typ A* bzw. in [Anhang A](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Granulate PhytoComm	154	269	21 880

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 21 880 Spektren von 269 Chargen von 154 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Typ B Spektren von unabhängigen Proben, die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Detaillierte Informationen zu den Chargen bzw. Proben finden sich auf den jeweiligen Validierungsberichten im Abschnitt *Typ B* bzw. in [Anhang B](#).

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Granulate PhytoComm	156	272	11 444

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 11 444 Spektren von 272 Chargen von 156 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
Granulate PhytoComm	216	514	851

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 851 Spektren von 514 Chargen von 216 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob alle in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar sind. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit den in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* enthaltenen

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	31	21 819	61	3 347 609
Typ B	74	11 140	94	1 751 068
Typ C	195	158	477	130 224

Einige Substanzen/Substanzgruppen in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* sind von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,999 09 % (> 99,998 98 %)	99,616 34 % (> 99,598 82 %)
Typ B	99,996 16 % (> 99,995 94 %)	99,089 27 % (> 99,055 01 %)
Typ C	99,840 01 % (> 99,836 19 %)	21,908 71 % (> 21,218 36 %)

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

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

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ai Ye**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60407-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ai Ye; Artemisiae argyi folium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613621	62017	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613621	62018	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613621	62017 [†]	20
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613621	62018 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613021	1
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613022	1
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613421	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ai Ye* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ai Ye* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62017	62017	0,00	13,04
62018	62018	0,00	12,18

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ba Ji Tian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60138-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ba Ji Tian; Morindae officinalis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445821	62407	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445821	62408	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445821	62407 [†]	20
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445821	62408 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ba Ji Tian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ba Ji Tian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	0	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1776 %)	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
62407	62407	0,00	11,51
62408	62408	0,00	11,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Bian Dou**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60204-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Bian Dou; Dolichoris lablab semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510522	62195	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510522	62196	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093HS177QM1	62209	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093HS177QM1	62210	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62527	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62528	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510522	62195 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510522	62196 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093HS177QM1	62209 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093HS177QM1	62210 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62527 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62528 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Bian Dou	g093h0510221	1
Phytocomm	Bai Bian Dou	G093H0510221	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Bian Dou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Bian Dou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	2	120	0	11 322
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9786 % (> 99,9449 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62209	62209	0,00	8,59
62210	62210	0,00	7,73
62527	62527	0,00	13,78
62528	62528	0,00	14,14
62195	62195	0,00	15,16
62196	62196	0,00	14,21

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai He**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60093-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai He; Lili bulbos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai He* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62137	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62138	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62137 [†]	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62138 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai He	g139h0607221	1
PhytoComm	Bai He	G139H0607221	1
Phytocomm	Bai He	G139H0607421	2
PhytoComm	Bai He	G139H0607421	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai He* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai He* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	5	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai He* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8208 %)	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
62137	62137	0,00	9,28
62138	62138	0,00	8,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Hua She She Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60039-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Hua She She Cao; Hedyotidis (diffusae) herba; Oldenlandiae diffusae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Hua She She ...	G173H1153522	61967	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Hua She She ...	G173H1153522	61968	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173H1153522	61967 [†]	20
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173H1153522	61968 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 7 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Hua She She Cao	G173H1153222	3
Phytocomm	Bai Hua She She Cao	G173H1153421	4

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Hua She She Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Hua She She Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	7	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8201 %)	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
61967	61967	0,00	27,11
61968	61968	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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Mao Gen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60654-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Mao Gen; Imperatae cylindricae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Mao Gen	G125H0512821	62537	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Mao Gen	G125H0512821	62538	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Mao Gen	G125H0512821	62537 [†]	20
PhytoComm	Bai Mao Gen	G125H0512821	62538 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Bai Mao Gen	G125H0512221	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Mao Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Mao Gen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	39	1	11 404
Typ C	1	0	2	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2966 %)	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
62538	62538	0,00	6,40
62537	62537	0,00	6,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Shao Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60007-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Shao Yao; Paeoniae lactiflorae albus radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502521	61652	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502522	61796	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502522	61813	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61955	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61956	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502721	62257	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502721	62258	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62275	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62276	39	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62435	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62436	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 439 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 21 441 Spektren aus insgesamt 263 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 220 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502521	61652 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502522	61796 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502522	61813 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61955 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61956 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502721	62257 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502721	62258 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62275 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62276 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62435 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62436 [†]	20

- 11 224 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 11 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Bai Shao Yao	1214401	1
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502322	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	G179H0502322	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	G179H0502121	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	g179h0502322	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	g17h0502323	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	G179H0502521	5

- 840 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 508 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Shao Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Shao Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	439	0	21 441
Typ B	0	220	0	11 224
Typ C	3	10	1	837

[†]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.

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 98,6333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9324 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ C	99,5370 % (> 98,9467 %)	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
61652	61652	0,00	16,13
61955	61955	0,00	10,33
61956	61956	0,00	10,18
62275	62275	0,00	6,80
62276	62276	0,00	6,86
61796	61796	0,00	14,39
61813	61813	0,00	14,14
62435	62435	0,00	8,75
62436	62436	0,00	8,31
62257	62257	0,00	17,45
62258	62258	0,00	17,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Xian Pi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60208-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Xian Pi; Dictamni cortex; Dictamni dasycarpi cortex radicis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335PM1	61849	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335PM1	61850	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RP1	62285	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RP1	62286	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RN1	62449	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RN1	62450	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS355PM1	61849 [†]	20
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS355PM1	61850 [†]	20
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RP1	62285 [†]	20
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RP1	62286 [†]	20
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RN1	62449 [†]	20
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090HS335RN1	62450 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Xian Pi	G090H0515121	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Xian Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Xian Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	2	236	4	21 638
Typ B	2	106	14	11 322
Typ C	2	0	1	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9675 % (> 99,9499 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	99,9840 % (> 99,9502 %)	88,3333 % (> 85,8333 %)
Typ C	99,5370 % (> 98,9526 %)	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
62449	62449	0,00	6,87
62450	62450	0,00	6,44
61849	61849	0,00	3,60
61850	61850	0,00	3,66
62285	62285	0,00	4,38
62286	62286	0,00	4,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Zhu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60015-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bai Zhu; Atractylodis macrocephalae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501621	61837	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501721	62219	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501721	62220	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62385	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62386	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 680 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501621	61837 [†]	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501721	62219 [†]	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501721	62220 [†]	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62385 [†]	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62386 [†]	20

- 11 344 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Zhu	G041H0501221	1
Phytocomm	Bai Zhu	g041h0501221	3
Phytocomm	Bai Zhu	G041H0501422	3
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501621	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bai Zhu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Zhu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	3	196	4	21 677
Typ B	8	94	6	11 336
Typ C	0	1	7	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9919 % (> 99,9743 %)	98,0000 % (> 96,5000 %)
Typ B	99,9573 % (> 99,9235 %)	94,0000 % (> 91,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8198 %)	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
62219	62219	0,00	3,25
62220	62220	0,00	3,75
62385	62385	0,00	4,88
61837	61837	0,00	5,08
62386	62386	0,00	5,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ban Xia (Jiang)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60019-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ban Xia (Jiang); Pinelliae rhizoma praeparatum cum zingibere

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191H0526521	61786	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191H0526521	61829	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62201	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62202	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191H0526521	61786 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191H0526521	61829 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62201 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62202 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ban Xia (Jiang)	g191h0526121	1
Phytocomm	Ban Xia (Jiang)	G191H0526322	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ban Xia (Jiang)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ban Xia (Jiang)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	7	159	1	21 713
Typ B	2	75	5	11 362
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9756 % (> 99,9581 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9866 % (> 99,9530 %)	93,7500 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62201	62201	0,00	2,67
62202	62202	0,00	2,60
61786	61786	0,00	22,37
61829	61829	0,00	23,12

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ban Zhi Lian**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60038-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ban Zhi Lian; Scutellariae barbatae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528522	61921	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528522	61922	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528522	61921 [†]	20
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528522	61922 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ban Zhi Lian	G224H0528221	1
Phytocomm	Ban Zhi Lian	G224H0528521	2
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528521	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ban Zhi Lian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ban Zhi Lian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	3	0	4	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,3056 % (> 98,7163 %)	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
61921	61921	0,00	9,90
61922	61922	0,00	9,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bu Gu Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60023-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Bu Gu Zhi; Psoraleae corylifoliae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247621	61939	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247621	61940	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62487	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62488	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247621	61939 [†]	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247621	61940 [†]	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62487 [†]	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62488 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bu Gu Zhi	G205H1247222	2
Phytocomm	Bu Gu Zhi	g205h1247222	1
Phytocomm	Bu Gu Zhi	G205H1247421	2

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Bu Gu Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bu Gu Zhi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	1	4	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8208 %)	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
61939	61939	0,00	8,81
61940	61940	0,00	9,19
62487	62487	0,00	14,45
62488	62488	0,00	14,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cang Er Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60054-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Cang Er Zi; Xanthii fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	61897	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	61898	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	62155	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	62156	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401821	62503	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401821	62504	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	61897 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	61898 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	62155 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401622	62156 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401821	62503 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401821	62504 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Cang Er Zi	g251h1401021	1
Phytocomm	Cang Er Zi	G251H1401322	1
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401322	1
Phytocomm	Cang Er Zi	G251H1401521	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cang Er Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cang Er Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	1	1	3	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,5370 % (> 98,9478 %)	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
62503	62503	0,00	13,47
62504	62504	0,00	13,34
61897	61897	0,00	19,57
62155	62155	0,00	17,94
61898	61898	0,00	19,67
62156	62156	0,00	17,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cang Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60160-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cang Zhu; Atractylodis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62387	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62388	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62387 [†]	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62388 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Cang Zhu	g042h1402221	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Cang Zhu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cang Zhu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	1	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9421 % (> 99,3577 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62387	62387	0,00	11,61
62388	62388	0,00	10,72

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chai Hu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60010-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chai Hu; Bupleuri radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62375	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62376	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62375 [†]	20
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62376 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chai Hu	G055H1055123	1
Phytocomm	Chai Hu	g055h1055123	1
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055322	1
Phytocomm	Chai Hu	G055H1055422	5

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chai Hu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chai Hu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	4	0	8	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,2361 % (> 98,6460 %)	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
62375	62375	0,00	11,63
62376	62376	0,00	10,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Che Qian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60255-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Che Qian Zi; Plantaginis semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	61963	40	beim Lieferant
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	61964	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	61963 [†]	20
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	61964 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Che Qian Zi	410704805	1
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723321	2
Phytocomm	Che Qian Zi	G192H0723421	2
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Che Qian Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Che Qian Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	1	5	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
61963	61963	0,00	91,99
61964	61964	0,00	94,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chen Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60009-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chen Pi; Citri reticulatae pericarpium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62377	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62378	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62445	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62446	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62377 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62378 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62445 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62446 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chen Pi	G073H1128222	1
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128222	1
Phytocomm	Chen Pi	g07h1128221	1
Phytocomm	Chen Pi	g073h1128222	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chen Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chen Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62377	62377	0,00	9,68
62378	62378	0,00	10,75
62445	62445	0,00	11,50
62446	62446	0,00	11,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chi Shao (Yao)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60014-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chi Shao (Yao); Paeoniae radix rubra

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705821	62363	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705821	62364	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705822	62481	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705822	62482	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705821	62363 [†]	20
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705821	62364 [†]	20
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705822	62481 [†]	20
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705822	62482 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G189H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	g180h0705122	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705422	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chi Shao (Yao)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chi Shao (Yao)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	2	2	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62363	62363	0,00	12,11
62364	62364	0,00	11,73
62481	62481	0,00	15,84
62482	62482	0,00	15,62

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60078-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuan Lian Zi; Meliae toosendan fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62127	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62128	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62177	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62178	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62355	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62356	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62127 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62128 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62177 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306621	62178 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62355 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62356 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chuan Lian Zi	G157H0306421	1
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306421	2

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chuan Lian Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chuan Lian Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	119	1	11 324
Typ C	6	3	0	842

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,3364 % (> 98,7477 %)	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
62177	62177	0,00	10,12
62178	62178	0,00	9,59
62127	62127	0,00	8,59
62128	62128	0,00	8,95
62355	62355	0,00	9,29
62356	62356	0,00	10,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Niu Xi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60122-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuan Niu Xi; Cyathulae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431621	61883	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431621	61884	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431621	61883 [†]	20
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431621	61884 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Chuan Niu Xi	g318h0431321	1
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431321	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chuan Niu Xi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chuan Niu Xi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
61883	61883	0,00	12,03
61884	61884	0,00	11,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Xiong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60013-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuan Xiong; Ligustici chuanxiong rhizoma; Ligustici wallichii radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305621	61975	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305621	61976	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305622	62291	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305622	62292	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031RR2	62457	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031RR2	62458	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305621	61975 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305621	61976 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305622	62291 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305622	62292 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031RR2	62457 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031RR2	62458 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305221	2
Phytocomm	Chuan Xiong	G136H0305221	1
Phytocomm	Chuan Xiong	g136h0305121	1
Phytocomm	Chuan Xiong	G136H0305421	2

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Chuan Xiong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chuan Xiong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	6	1	5	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,6914 % (> 99,1015 %)	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
62457	62457	0,00	9,12
62458	62458	0,00	8,76
61975	61975	0,00	8,31
61976	61976	0,00	8,31
62291	62291	0,00	7,83
62292	62292	0,00	7,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Da Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60140-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Da Huang; Rhei radix et rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62129	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62130	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62157	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62158	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62495	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62496	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62129 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62130 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62157 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320622	62158 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62495 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62496 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Da Huang	G212H0320321	2
Phytocomm	Da Huang	g212h0320023	1
PhytoComm	Da Huang	G212H0320321	1
Phytocomm	Da Huang	G212H0320521	3

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Da Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Da Huang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	0	4	3	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Da Huang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8201 %)	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
62495	62495	0,00	58,50
62496	62496	0,00	57,96
62157	62157	0,00	62,66
62158	62158	0,00	63,14
62129	62129	0,00	61,85
62130	62130	0,00	61,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Da Zao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60055-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Da Zao; Zizyphi jujubae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Da Zao	G129H0316621	62215	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316621	62216	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129HS019RT1	62455	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129HS019RT1	62456	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62539	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62540	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Da Zao	G129H0316621	62215 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316621	62216 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129HS019RT1	62455 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129HS019RT1	62456 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62539 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62540 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Da Zao	g129h0316221	1
Phytocomm	Da Zao	G129H0316521	3

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Da Zao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Da Zao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	0	2	2	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Da Zao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62539	62539	0,00	12,12
62540	62540	0,00	12,23
62455	62455	0,00	10,38
62456	62456	0,00	10,31
62215	62215	0,00	12,21
62216	62216	0,00	12,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dan Dou Chi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60794-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dan Dou Chi; Sojae semen praeparatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	61909	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	61910	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	62173	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	62174	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 75 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	61909 [†]	20
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	61910 [†]	20
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	62173 [†]	20
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232H1106621	62174 [†]	15

- 11 369 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dan Dou Chi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dan Dou Chi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	75	0	11 369
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9327 %)	100,0000 % (> 92,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
61909	61909	0,00	45,29
61910	61910	0,00	46,10
62173	62173	0,00	75,78
62174	62174	0,00	78,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dan Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60030-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dan Shen; Salviae miltiorrhizae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	61731	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	62063	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	62064	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62309	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62310	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 680 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	61731 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	62063 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	62064 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62309 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62310 [†]	20

- 11 344 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441121	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441221	2
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441221	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441322	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441322	1
Phytocomm	Dan Shen	g214h0441121	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441522	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	1

- 842 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dan Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dan Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 680
Typ B	0	100	0	11 344
Typ C	1	2	7	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1783 %)	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
62063	62063	0,00	6,44
62064	62064	0,00	6,43
61731	61731	0,00	8,80
62309	62309	0,00	9,99
62310	62310	0,00	10,38

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dan Zhu Ye**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60147-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dan Zhu Ye; Lophatheri gracilis herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62105	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62106	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62105 [†]	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62106 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105321	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dan Zhu Ye* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dan Zhu Ye* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	11	0	2	838

Die Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	98,6111 % (> 98,0234 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62105	62105	0,00	7,66
62106	62106	0,00	11,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dang Gui**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60003-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dang Gui; Angelicae sinensis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62413	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62414	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62413 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62414 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 12 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Dang Gui	G13-0784	1
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306121	1
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306121	3
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306422	3
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306621	4

- 839 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dang Gui* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dang Gui* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	0	12	837

Die Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8457 % (> 99,2553 %)	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
62413	62413	0,00	6,58
62414	62414	0,00	6,15

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Gui Wei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60308-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dang Gui Wei; Angelicae sinensis radix extremas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61885	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61886	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61885 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61886 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dang Gui Wei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dang Gui Wei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	1	40	0	11 403
Typ C	2	0	0	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9840 % (> 99,9504 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8611 % (> 99,2702 %)	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
61885	61885	0,00	7,77
61886	61886	0,00	6,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dang Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60000-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dang Shen; Codonopsis pilosulae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62367	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62368	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62369	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62370	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62367 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62368 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62369 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62370 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dang Shen	G077H2001022	1
EuRho	Dang Shen	g077h2001222	2
Phytocomm	Dang Shen	G077H2001521	2
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001521	2
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001621	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dang Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dang Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	2	5	3	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8457 % (> 99,2556 %)	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
62367	62367	0,00	11,82
62368	62368	0,00	11,76
62369	62369	0,00	8,84
62370	62370	0,00	9,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Di Gu Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60036-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Di Gu Pi; Lycii chinensis radicis cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601622	62211	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601622	62212	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601821	62347	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601821	62348	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601622	62211 [†]	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601622	62212 [†]	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601821	62347 [†]	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601821	62348 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Di Gu Pi	g149h060112	1
Phytocomm	Di Gu Pi	G149H0601421	1
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601421	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Di Gu Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Di Gu Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	1	160	0	21 719
Typ B	0	79	1	11 364
Typ C	2	0	4	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9973 % (> 99,9797 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8971 % (> 99,3078 %)	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
62211	62211	0,00	9,62
62212	62212	0,00	9,04
62347	62347	0,00	8,24
62348	62348	0,00	9,41

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dong Gua Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60202-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dong Gua Zi; Benincasae hispidae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551622	62015	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551622	62016	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62513	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62514	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551622	62015 [†]	20
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551622	62016 [†]	20
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62513 [†]	20
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62514 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dong Gua Zi	G049H0551221	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dong Gua Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dong Gua Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62513	62513	0,00	18,57
62514	62514	0,00	17,92
62015	62015	0,00	26,10
62016	62016	0,00	26,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dong Kui Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60483-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Dong Kui Zi; Abutili semen; Malvae semen; Qing Ma Zi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62505	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62506	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62505 [†]	20
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62506 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Dong Kui Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dong Kui Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62505	62505	0,00	19,46
62506	62506	0,00	20,03

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Du Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50259-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Du Huo; Angelicae pubescentis radix; Tu Huo

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62391	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62392	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62391 [†]	20
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62392 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Du Huo	g021h610221	1
PhytoComm	Du Huo	G021H1610421	2

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Du Huo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Du Huo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	3	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Du Huo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9228 % (> 99,3341 %)	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
62391	62391	0,00	9,23
62392	62392	0,00	9,05

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Du Zhong**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60214-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Du Zhong; Eucommiae ulmoidis cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62335	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62336	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62335 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62336 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Du Zhong	G101H0736321	1
Phytocomm	Du Zhong	g101h0736021	1
Phytocomm	Du Zhong	G101H0736522	5
Phytocomm	Du Zhong	g101h076521	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Du Zhong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Du Zhong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	79	1	21 800
Typ B	0	37	3	11 404
Typ C	0	0	8	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8198 %)	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
62335	62335	0,00	5,98
62336	62336	0,00	6,05

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **E Zhu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50344-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

E Zhu; Curcumae zedoariae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	E Zhu	G083H1110521	61741	40	beim Lieferant
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62515	40	beim Lieferant
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62516	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 760 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	E Zhu	G083H1110521	61741 [†]	20
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62515 [†]	20
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62516 [†]	20

- 11 384 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	E Zhu	H1110021	1
Phytocomm	E Zhu	h1110021	1
PhytoComm	E Zhu	G083H1110222	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *E Zhu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *E Zhu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 760
Typ B	0	60	0	11 384
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *E Zhu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9327 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61741	61741	0,00	10,91
62515	62515	0,00	16,58
62516	62516	0,00	16,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fang Feng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50261-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fang Feng; Saposhnikoviae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728621	62237	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728621	62238	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62307	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62308	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728621	62237 [†]	20
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728621	62238 [†]	20
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62307 [†]	20
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62308 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fang Feng	g217h0728923	1
Phytocomm	Fang Feng	g217h0728221	1
Phytocomm	Fang Feng	G217H0728521	3
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728521	2

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fang Feng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fang Feng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	3	4	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8201 %)	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
62237	62237	0,00	9,25
62238	62238	0,00	9,09
62307	62307	0,00	14,63
62308	62308	0,00	13,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fang Ji**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60270-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fang Ji; Han Fang Ji; Stephaniae tetrandrae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62179	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62180	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62179 [†]	20
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62180 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Fang Ji	G236H0727123	1
Phytocomm	Fang Ji	G236H0727321	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fang Ji* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fang Ji* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	2	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2966 %)	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
62179	62179	0,00	8,03
62180	62180	0,00	8,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fo Shou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60119-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fo Shou; Citri sarcodactylis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159PM1	61865	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159PM1	61866	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62419	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62420	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159PM1	61865 [†]	20
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159PM1	61866 [†]	20
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62419 [†]	20
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62420 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fo Shou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fo Shou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
61866	61866	0,00	8,76
62419	62419	0,00	9,97
62420	62420	0,00	9,64
61865	61865	0,00	10,06

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50260-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fu Ling; Poriae cocos sclerotium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62429	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62430	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62429 [†]	20
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62430 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019221	1
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019321	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019221	1
Phytocomm	Fu Ling	g200h1019321	3
Phyto Comm	Fu Ling	G200H1019522	1
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019522	2
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019522	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019622	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019321	1

- 839 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fu Ling* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fu Ling* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	12	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8193 %)	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
62429	62429	0,00	8,94
62430	62430	0,00	8,37

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fu Xiao Mai**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60081-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fu Xiao Mai; Triticum aestivum semen levis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021QM1	62183	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021QM1	62184	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62423	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62424	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021QM1	62183 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021QM1	62184 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62423 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62424 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fu Xiao Mai* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fu Xiao Mai* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	2	160	0	21 718
Typ B	4	80	0	11 360
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9946 % (> 99,9770 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9786 % (> 99,9449 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62423	62423	0,00	5,89
62424	62424	0,00	6,52
62183	62183	0,00	5,23
62184	62184	0,00	4,87

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50884-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fu Zi; (Zhi) Fu Zi; Aconiti lateralis radix praeparata; Aconiti radix lateralis praep.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62081	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62082	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62225	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62226	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62081 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62082 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62225 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62226 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fu Zi	g005h0801122	1
Phytocomm	Fu Zi	G005H0801322	1
phytocomm	Fu Zi	g005h0801322	1
Phytocomm	Fu Zi	G005H0801524	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Fu Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fu Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	78	2	11 364
Typ C	1	0	4	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2950 %)	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
62081	62081	0,00	10,51
62082	62082	0,00	10,35
62225	62225	0,00	13,27
62226	62226	0,00	13,00

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gan Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60011-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gan Cao; Glycyrrhizae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521622	62145	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521622	62146	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62341	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62342	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62533	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62534	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521622	62145 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521622	62146 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62341 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62342 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62533 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62534 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 15 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gan Cao	g119h0521121	1
Phytocomm	Gan Cao	G119H0521121	1
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521121	4
Phytocomm	Gan Cao	G119H0521522	8
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521524	1

- 836 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gan Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gan Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	0	9	6	836

Die Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8191 %)	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
62145	62145	0,00	9,55
62146	62146	0,00	9,56
62341	62341	0,00	19,81
62342	62342	0,00	18,69
62533	62533	0,00	20,56
62534	62534	0,00	19,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gan Jiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60077-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gan Jiang; Zingiberis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62325	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62326	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62325 [†]	20
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62326 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	g252h01145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145421	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145521	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gan Jiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gan Jiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	1	3	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7299 % (> 99,1407 %)	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
62325	62325	0,00	11,16
62326	62326	0,00	11,43

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ge Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60050-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ge Gen; Puerariae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301621	61949	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301621	61950	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62489	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62490	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301621	61949 [†]	20
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301621	61950 [†]	20
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62489 [†]	20
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62490 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301221	2
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301323	1
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301422	2

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ge Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ge Gen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	5	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8208 %)	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
61949	61949	0,00	22,77
61950	61950	0,00	24,35
62489	62489	0,00	24,11
62490	62490	0,00	24,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gou Qi Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60094-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gou Qi Zi; Lycii chinensis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62349	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62350	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62349 [†]	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62350 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gou Qi Zi	G150H0913422	4
Phytocomm	Gou Qi Zi	g150h0913221	1
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913221	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gou Qi Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gou Qi Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	6	2	4	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	98,4292 % (> 97,8394 %)	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
62349	62349	0,00	8,81
62350	62350	0,00	7,57

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gou Teng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60097-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Gou Teng; Uncariae ramulus cum uncis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62313	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62314	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62313 [†]	20
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62314 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210422	2
PhytoComm	Gou Teng	g247h1210122	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gou Teng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gou Teng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	0	3	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,5370 % (> 98,9483 %)	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
62313	62313	0,00	15,25
62314	62314	0,00	15,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gu Sui Bu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60225-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gu Sui Bu; Drynariae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011522	61714	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 840 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011522	61714 [†]	20

- 11 424 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gu Sui Bu	G094H1011221	2
Phytocomm	Gu Sui Bu	g094h1011023	1
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011221	1
Phytocomm	Gu Sui Bu	g094h1011221	1
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011522	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gu Sui Bu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gu Sui Bu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 840
Typ B	0	20	0	11 424
Typ C	4	1	5	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9654 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9336 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	99,6296 % (> 99,0398 %)	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
61714	61714	0,00	18,71

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gua Lou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60128-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gua Lou; Trichosanthis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61787	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61801	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61877	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61913	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61914	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62317	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62318	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 600 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 199 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61787 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61801 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61877 [†]	19
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096523	61878	60
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61913 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61914 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62317 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62318 [†]	20

- 11 245 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	g241h1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096521	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gua Lou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gua Lou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	1	280	0	21 599
Typ B	0	198	1	11 245
Typ C	2	3	0	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9959 % (> 99,9783 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9324 %)	99,4975 % (> 97,9899 %)
Typ C	99,6142 % (> 99,0255 %)	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
61877	61877	0,00	9,45
62317	62317	0,00	13,49
62318	62318	0,00	13,69
61787	61787	0,00	9,14
61801	61801	0,00	8,82
61913	61913	0,00	12,15
61914	61914	0,00	11,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Guang Huo Xiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	61079-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Guang Huo Xiang; Pogostemonis herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005621	62037	40	beim Lieferant
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005621	62038	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005621	62037 [†]	20
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005621	62038 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Guang Huo Xiang	G007H2005521	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Guang Huo Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guang Huo Xiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62037	62037	0,00	24,20
62038	62038	0,00	24,71

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gui Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60189-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gui Zhi; Cinnamomi cassiae ramulus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001523	61698	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61777	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61815	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61873	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61874	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	62065	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	62066	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62103	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62104	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62289	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62290	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62415	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62416	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 21 360 Spektren aus insgesamt 264 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 260 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001523	61698 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61777 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61815 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61873 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	61874 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	62065 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001621	62066 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62103 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62104 [†]	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62289 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62290 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62415 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62416 [†]	20

- 11 184 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001221	2
Phytocomm	Gui Zhi	g070h1001422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H100422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001523	2

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Gui Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gui Zhi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

[†]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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	520	0	21 360
Typ B	3	260	0	11 181
Typ C	4	2	4	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ B	99,9786 % (> 99,9448 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	99,8001 % (> 99,2103 %)	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
61873	61873	0,00	7,15
61874	61874	0,00	8,01
61698	61698	0,00	11,48
62065	62065	0,00	14,16
62066	62066	0,00	14,18
61777	61777	0,00	8,07
62415	62415	0,00	7,98
62416	62416	0,00	7,75
61815	61815	0,00	7,93
62289	62289	0,00	9,40
62290	62290	0,00	9,97
62103	62103	0,00	10,87
62104	62104	0,00	11,61

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

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **He Huan Pi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60175-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

He Huan Pi; Albiziae cortex; Albiziae julibrissini cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62402	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62403	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62402 [†]	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62403 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	He Huan Pi	g010h0635221	1
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635423	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *He Huan Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *He Huan Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	2	80	0	21 798
Typ B	0	37	3	11 404
Typ C	0	1	1	849

Die Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9919 % (> 99,9744 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62403	62403	0,00	3,95
62402	62402	0,00	3,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	He Shou Wu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60101-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

He Shou Wu; Polygoni multiflori radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62301	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62302	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62301 [†]	20
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62302 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	He Shou Wu	G198H0718222	1
Phytocomm	He Shou Wu	g198h0718222	1
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718222	1
Phytocomm	He Shou Wu	G198H0718421	3
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718421	1

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *He Shou Wu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *He Shou Wu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	7	843

Die Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9228 % (> 99,3329 %)	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
62301	62301	0,00	15,15
62302	62302	0,00	15,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hong Jing Tian**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60031-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hong Jing Tian; Rhodiolae crenulatae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906621	61911	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906621	61912	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906821	62305	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906821	62306	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906621	61911 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906621	61912 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906821	62305 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906821	62306 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Hong Jing Tian	G237H0906321	1
Phytocomm	Hong Jing Tian	G237H0906221	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hong Jing Tian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hong Jing Tian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
61911	61911	0,00	11,61
61912	61912	0,00	11,89
62305	62305	0,00	15,32
62306	62306	0,00	14,98

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hou Po
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50289-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hou Po; Magnoliae officinalis cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Hou Po	G154H0917521	61782	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154H0917521	61826	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62353	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62354	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hou Po	G154H0917521	61782 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154H0917521	61826 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62353 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62354 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Hou Po	G154H0917222	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hou Po* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hou Po* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	76	4	11 364
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
61782	61782	0,00	5,41
61826	61826	0,00	6,06
62353	62353	0,00	13,18
62354	62354	0,00	12,97

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hua Shi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50308-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Hua Shi; Talcum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62425	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62426	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62425 [†]	20
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62426 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Hua Shi	g238h1332121	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Hua Shi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hua Shi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	50	30	21 800
Typ B	0	21	19	11 404
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	62,5000 % (> 58,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	52,5000 % (> 45,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62425	62425	0,00	478,18
62426	62426	0,00	491,90

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huai Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60120-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huai Hua; Sophorae japonicae flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huai Hua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	61891	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	61892	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	62153	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	62154	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huai Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huai Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	61891 [†]	20
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	61892 [†]	20
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	62153 [†]	20
PhytoComm	Huai Hua	G263H1423521	62154 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Huai Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huai Hua	G263H1423421	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huai Hua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huai Hua* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	1	0	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Huai Hua* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
61891	61891	0,00	14,30
61892	61892	0,00	14,28
62153	62153	0,00	17,49
62154	62154	0,00	17,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Bo**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60057-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huang Bo; Phellodendri cortex chinensis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203622	61953	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203622	61954	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203622	61953 [†]	20
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203622	61954 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Bo	h1203022	1
Phytocomm	Huang Bo	g188h1203123	1
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203321	1
Phytocomm	Huang Bo	G188H1203321	3

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huang Bo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Bo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	4	40	0	11 400
Typ C	0	0	6	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9679 % (> 99,9344 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
61953	61953	0,00	6,98
61954	61954	0,00	7,82

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Jing**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60108-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huang Jing; Polygonati rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62303	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62304	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62303 [†]	20
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62304 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Jing	g196h1206121	1
Phytocomm	Huang Jing	G196H1206121	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huang Jing* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Jing* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62303	62303	0,00	11,79
62304	62304	0,00	11,61

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Lian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60219-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Huang Lian; Coptidis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205521	61729	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205621	61776	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205621	61819	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205622	62091	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205622	62092	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261RM1	62287	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261RM1	62288	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 21 600 Spektren aus insgesamt 265 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 140 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205521	61729 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205621	61776 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205621	61819 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205622	62091 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205622	62092 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261RM1	62287 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261RM1	62288 [†]	20

- 11 304 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]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.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205321	2
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205321	4
Phytocomm	Huang Lian	g079h1205321	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205421	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205521	2
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205521	2

- 839 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huang Lian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Lian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	21 600
Typ B	0	140	0	11 304
Typ C	0	12	0	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8193 %)	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
61729	61729	0,00	24,42
61776	61776	0,00	28,90
62091	62091	0,00	30,36
62092	62092	0,00	30,14
62287	62287	0,00	17,00
62288	62288	0,00	17,33
61819	61819	0,00	29,09

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Qi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60154-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huang Qi; Astragali membranacei radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202721	62227	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202721	62228	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62383	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62384	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62511	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62512	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202721	62227 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202721	62228 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62383 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62384 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62511 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62512 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 10 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202321	1
Phytocomm	Huang Qi	g040h1202321	2
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202321	1
Caelo	Huang Qi	g040h1202222	1
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202423	2
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202521	2
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202621	1

- 841 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 508 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huang Qi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Qi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	2	4	6	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,7299 % (> 99,1397 %)	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
62511	62511	0,00	12,20
62512	62512	0,00	12,35
62227	62227	0,00	12,12
62228	62228	0,00	10,87
62383	62383	0,00	14,19
62384	62384	0,00	13,81

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Qin**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60012-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huang Qin; Scutellariae baicalensis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62281	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62282	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62281 [†]	20
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62282 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204221	1
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204221	1
Phytocomm	Huang Qin	g225h1204121	1
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204322	5
Herbasin	Huang Qin	g225h120442	1
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204522	3

- 839 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huang Qin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Qin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	12	839

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8193 %)	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
62281	62281	0,00	28,61
62282	62282	0,00	28,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huo Ma Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60234-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Huo Ma Ren; Cannabis semen; Lini semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62411	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62412	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62411 [†]	20
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62412 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Huo Ma Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huo Ma Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62411	62411	0,00	14,21
62412	62412	0,00	13,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ji Li**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60110-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ji Li; Tribuli terrestris fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62319	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62320	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62319 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62320 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ji Li	G240H1410421	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ji Li* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ji Li* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62319	62319	0,00	5,99
62320	62320	0,00	6,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiang Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60181-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jiang Huang; Curcumae longae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716721	62373	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716721	62374	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62519	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62520	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716721	62373 [†]	20
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716721	62374 [†]	20
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62519 [†]	20
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62520 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716321	1
Phytocomm	Jiang Huang	G085H1716422	3
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716422	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jiang Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jiang Huang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	1	3	2	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1789 %)	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
62373	62373	0,00	15,99
62374	62374	0,00	16,26
62519	62519	0,00	8,87
62520	62520	0,00	8,64

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiao Gu Lan
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60332-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jiao Gu Lan; Gynostemma herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065FB1276621	62013	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065FB1276621	62014	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62441	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62442	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065FB1276621	62013 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065FB1276621	62014 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62441 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62442 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jiao Gu Lan	G065FB1276421	3

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jiao Gu Lan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jiao Gu Lan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	158	2	21 720
Typ B	3	80	0	11 361
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ B	99,9519 % (> 99,9182 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62013	62013	0,00	4,52
62014	62014	0,00	5,21
62441	62441	0,00	11,28
62442	62442	0,00	10,85

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Jie Geng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60034-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Jie Geng; Platycodi grandiflori radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015621	61931	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015621	61932	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015721	62247	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015721	62248	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62365	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62366	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015621	61931 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015621	61932 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015721	62247 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015721	62248 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62365 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62366 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jie Geng	g193h1015221	1
Phytocomm	Jie Geng	G193H1015521	4

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jie Geng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jie Geng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	4	237	3	21 636
Typ B	6	112	8	11 318
Typ C	4	4	1	842

Die Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9870 % (> 99,9694 %)	98,7500 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9615 % (> 99,9278 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	99,4470 % (> 98,8574 %)	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
62365	62365	0,00	9,92
62366	62366	0,00	10,68
61931	61931	0,00	10,29
61932	61932	0,00	9,48
62247	62247	0,00	3,80
62248	62248	0,00	4,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jin Qian Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50293-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jin Qian Cao; Lysimachiae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62465	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62466	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62465 [†]	20
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62466 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Jin Qian Cao	g151h0847122	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jin Qian Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jin Qian Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62465	62465	0,00	12,47
62466	62466	0,00	12,63

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Jin Yin Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60350-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Jin Yin Hua; Lonicerae japonicae flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311QG1	62189	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311QG1	62190	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311QG1	62189 [†]	20
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311QG1	62190 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jin Yin Hua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jin Yin Hua* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	0	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1776 %)	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
62189	62189	0,00	10,53
62190	62190	0,00	12,14

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Jing Jie**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60088-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Jing Jie; Schizonepetae tenuifoliae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	61923	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	61924	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	62055	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	62056	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62497	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62498	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	61923 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	61924 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	62055 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038621	62056 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62497 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62498 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jing Jie	G221H1038221	1
Phytocomm	Jing Jie	g221h1038221	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Jing Jie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jing Jie* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	3	1	1	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,3519 % (> 98,7642 %)	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
62055	62055	0,00	8,27
62056	62056	0,00	7,84
62497	62497	0,00	9,91
62498	62498	0,00	9,79
61923	61923	0,00	8,46
61924	61924	0,00	8,54

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ju Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60232-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ju Hua; Chrysanthemi flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	62023	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	62024	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	62023 [†]	20
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	62024 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ju Hua	G064H1231421	2
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231421	1
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ju Hua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ju Hua* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	3	1	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1792 %)	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
62023	62023	0,00	15,53
62024	62024	0,00	15,78

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ku Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60112-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ku Shen; Sophorae flavescentis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908521	61927	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908521	61928	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62499	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62500	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908521	61927 [†]	20
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908521	61928 [†]	20
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62499 [†]	20
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62500 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ku Shen	G233H0908121	1
Phytocomm	Ku Shen	h0908121	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ku Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ku Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	3	0	2	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1809 %)	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
62499	62499	0,00	12,44
62500	62500	0,00	13,66
61927	61927	0,00	22,26
61928	61928	0,00	21,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lai Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60067-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lai Fu Zi; Raphani sativi semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62491	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62492	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62491 [†]	20
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62492 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lai Fu Zi	G209H1220221	1
Phytocomm	Lai Fu Zi	G209H1220321	1
Herbasin	Lai Fu Zi	g209h1220321	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lai Fu Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lai Fu Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62491	62491	0,00	13,04
62492	62492	0,00	12,66

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lian Qiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60146-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lian Qiao; Forsythiae fructus; Forsythiae suspensae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62231	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62232	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62337	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62338	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62231 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62232 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62337 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62338 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132221	1
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132321	1
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132521	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lian Qiao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lian Qiao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62231	62231	0,00	22,70
62337	62337	0,00	29,42
62232	62232	0,00	22,79
62338	62338	0,00	29,22

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60248-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lian Zi; Nelumbinis semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62197	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 840 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62197 [†]	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62198	60

- 11 364 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lian Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lian Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	4	38	2	21 836
Typ B	13	75	5	11 351
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9892 % (> 99,9719 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
Typ B	99,9306 % (> 99,8969 %)	93,7500 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62197	62197	0,00	2,89

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ling Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60187-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ling Zhi; Ganoderma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62453	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62454	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62453 [†]	20
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62454 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	G109F-B2405221	1
Phytocomm	Ling Zhi	g109fb2405321	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ling Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ling Zhi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	39	1	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62453	62453	0,00	5,26
62454	62454	0,00	6,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Long Dan (Cao)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60227-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Long Dan (Cao); Gentianae longdanco radix; Gentianae scabrae radix; Long Dan; Long Dan Cao

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705621	62123	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705621	62124	41	beim Lieferant
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62531	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62532	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 161 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 719 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705621	62123 [†]	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705621	62124 [†]	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62531 [†]	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62532 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Long Dan (Cao)	g112h1705022	1
Phytocomm	Long Dan (Cao)	G112H1705321	3

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Long Dan (Cao)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Long Dan (Cao)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	161	0	21 719
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2733 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62531	62531	0,00	11,54
62123	62123	0,00	12,29
62532	62532	0,00	11,06
62124	62124	0,00	12,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Long Yan Rou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60463-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Long Yan Rou; Euphoriae longanae arillus; Longan Arillus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

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

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324PW1	62203	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324PW1	62204	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62267	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62268	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324PW1	62203 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324PW1	62204 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62267 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62268 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144H1708221	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Long Yan Rou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Long Yan Rou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	79	1	11 364
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62267	62267	0,00	8,32
62203	62203	0,00	7,99
62268	62268	0,00	8,59
62204	62204	0,00	7,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lu Gen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60259-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lu Gen; Phragmitis communis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62485	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62486	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62485 [†]	20
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62486 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014221	1
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014521	1
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014521	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lu Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lu Gen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	0	4	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8457 % (> 99,2564 %)	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
62485	62485	0,00	10,78
62486	62486	0,00	10,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lu Lu Tong**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60240-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Lu Lu Tong; Liquidambaris fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336622	62001	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336622	62002	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336622	62001 [†]	20
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336622	62002 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336122	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336321	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336521	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Lu Lu Tong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lu Lu Tong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	0	4	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Lu Lu Tong* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1792 %)	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
62001	62001	0,00	18,82
62002	62002	0,00	18,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ma Huang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50283-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ma Huang; Ephedrae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101522	61684	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62147	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62148	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 760 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101522	61684 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62147 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62148 [†]	20

- 11 384 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101522	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ma Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ma Huang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 760
Typ B	0	60	0	11 384
Typ C	0	2	0	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9327 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
61684	61684	0,00	44,05
62147	62147	0,00	37,49
62148	62148	0,00	37,83

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ma Huang Gen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60063-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ma Huang Gen; Ephedrae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62261	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62262	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62261 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62262 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ma Huang Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ma Huang Gen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	1	80	0	21 799
Typ B	3	35	5	11 401
Typ C	1	0	0	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9973 % (> 99,9798 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9840 % (> 99,9504 %)	87,5000 % (> 80,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2934 %)	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
62261	62261	0,00	3,44
62262	62262	0,00	6,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mai Men Dong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60024-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mai Men Dong; Ophiopogonis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118621	61945	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118621	61946	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118622	62113	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118622	62114	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118621	61945 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118621	61946 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118622	62113 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118622	62114 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mai Men Dong	g176h1118221	1
Phytocomm	Mai Men Dong	G176H1118521	3

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mai Men Dong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mai Men Dong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	3	1	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
61945	61945	0,00	15,26
62113	62113	0,00	10,66
61946	61946	0,00	15,08
62114	62114	0,00	11,09

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mai Ya**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60210-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mai Ya; Hordei vulgaris fructus germinatus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119521	61745	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119521	62069	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62535	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62536	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119521	61745 [†]	20
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119521	62069 [†]	20
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119521	62070	60
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62535 [†]	20
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62536 [†]	20

- 11 304 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mai Ya	g123h1119022	1
Phytocomm	Mai Ya	G123H1119521	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mai Ya* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mai Ya* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	1	140	0	11 303
Typ C	5	1	1	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9609 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	99,4444 % (> 98,8568 %)	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
62069	62069	0,00	7,61
61745	61745	0,00	8,86
62535	62535	0,00	8,32
62536	62536	0,00	8,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Man Jing Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60025-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Man Jing Zi; Viticis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505622	61899	40	beim Lieferant
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505622	61900	40	beim Lieferant
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62501	40	beim Lieferant
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62502	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505622	61899 [†]	20
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505622	61900 [†]	20
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62501 [†]	20
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62502 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505122	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Man Jing Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Man Jing Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62501	62501	0,00	73,90
62502	62502	0,00	73,70
61899	61899	0,00	77,16
61900	61900	0,00	77,11

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mang Xiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50387-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mang Xiao; Mirabilitum; Natrii sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62469	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62470	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627623	62241	60
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627623	62242	60
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62469 [†]	20
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62470 [†]	20

- 11 284 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mang Xiao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mang Xiao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	160	0	11 284
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62469	62469	0,00	85,66
62470	62470	0,00	85,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mao Dong Qing**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60028-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mao Dong Qing; Ilicis pubescendis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62417	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62418	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62417 [†]	20
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62418 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mao Dong Qing* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mao Dong Qing* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	0	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9228 % (> 99,3319 %)	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
62417	62417	0,00	8,99
62418	62418	0,00	8,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mo Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50343-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mo Yao; Myrrha resina

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62479	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62480	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62479 [†]	20
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62480 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mo Yao	G1690732222	1
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732222	1
Caelo	Mo Yao	G169H0732222	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mo Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mo Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62479	62479	0,00	12,08
62480	62480	0,00	11,69

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mu Dan Pi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60113-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mu Dan Pi; Moutan cortex radicis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741621	61947	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741621	61948	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166HS129RT1	62433	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166HS129RT1	62434	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741821	62475	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741821	62476	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741621	61947 [†]	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741621	61948 [†]	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166HS129RT1	62433 [†]	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166HS129RT1	62434 [†]	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741821	62475 [†]	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741821	62476 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741121	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741122	2
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741321	2
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741321	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	g166j074122	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741421	4

- 840 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mu Dan Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mu Dan Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	2	0	11	838

Die Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,7299 % (> 99,1396 %)	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
61948	61948	0,00	7,27
62475	62475	0,00	12,67
62476	62476	0,00	13,23
62433	62433	0,00	7,92
62434	62434	0,00	7,87
61947	61947	0,00	7,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mu Gua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60236-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Mu Gua; Chaenomelis lagenariae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62085	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62086	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62085 [†]	20
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62086 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424221	1
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424221	1
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424521	4

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Mu Gua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mu Gua* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	4	0	6	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,6914 % (> 99,1015 %)	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
62085	62085	0,00	13,00
62086	62086	0,00	12,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nü Zhen Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60065-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Nü Zhen Zi; Ligustri lucidi fructus; Nu Zhen Zi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345721	62213	40	beim Lieferant
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345721	62214	40	beim Lieferant
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345821	62343	40	beim Lieferant
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345821	62344	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345721	62213 [†]	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345721	62214 [†]	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345821	62343 [†]	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345821	62344 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Nü Zhen Zi	G138H0345421	1
Phytocomm	Nü Zhen Zi	420319901	1
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345421	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Nü Zhen Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nü Zhen Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62213	62213	0,00	12,02
62214	62214	0,00	12,54
62343	62343	0,00	11,10
62344	62344	0,00	11,34

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pi Pa Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60201-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pi Pa Ye; Eriobotryae japonicae folium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62451	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62452	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62451 [†]	20
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62452 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099H0832221	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Pi Pa Ye* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pi Pa Ye* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	78	2	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62451	62451	0,00	4,80
62452	62452	0,00	5,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pu Gong Ying
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50358-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pu Gong Ying; Taraxaci mongolici herba cum radice

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62119	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62120	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62163	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62164	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308RN1	62263	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308RN1	62264	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62119 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62120 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62163 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315623	62164 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308RN1	62263 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308RN1	62264 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315321	5
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315321	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Pu Gong Ying* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pu Gong Ying* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	119	1	11 324
Typ C	1	0	6	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,9074 % (> 99,3176 %)	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
62163	62163	0,00	14,76
62164	62164	0,00	14,49
62119	62119	0,00	14,39
62120	62120	0,00	14,82
62263	62263	0,00	9,36
62264	62264	0,00	10,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Qiang Huo**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60109-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Qiang Huo; Notopterygii rhizoma et radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840621	62121	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840621	62122	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62361	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62362	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840621	62121 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840621	62122 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62361 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62362 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Qiang Huo	G172H0840321	1
Phytocomm	Qiang Huo	g172h0841321	1
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840321	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Qiang Huo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Qiang Huo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	79	1	11 364
Typ C	5	2	1	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,5738 % (> 98,9850 %)	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
62361	62361	0,00	12,31
62362	62362	0,00	12,24
62121	62121	0,00	8,14
62122	62122	0,00	7,65

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qin Jiao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60222-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Qin Jiao; Gentianae macrophyllae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	61772	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	61814	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	61772 [†]	20
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	61814 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059121	1
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Qin Jiao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Qin Jiao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	2	1	1	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7917 % (> 99,2040 %)	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
61772	61772	0,00	14,02
61814	61814	0,00	13,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Hao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60198-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Qing Hao; Artemisiae apiacae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810721	62395	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810721	62396	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810721	62395 [†]	20
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810721	62396 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Qing Hao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Qing Hao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62395	62395	0,00	19,72
62396	62396	0,00	20,08

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50371-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Qing Pi; Citri reticulatae viride pericarpium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	62041	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	62042	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62379	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62380	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	62041 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	62042 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62379 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62380 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Qing Pi	g074h100713	1
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Qing Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Qing Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	1	1	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62379	62379	0,00	11,80
62380	62380	0,00	11,80
62041	62041	0,00	10,20
62042	62042	0,00	10,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Cong Rong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60182-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rou Cong Rong; Cistanchis herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Rou Cong Rong	G072H1460621	61834	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 840 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 20 Spektren von 1 Referenzprobe der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Rou Cong Rong	G072H1460621	61834 [†]	20

- 11 424 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rou Cong Rong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rou Cong Rong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 840
Typ B	0	20	0	11 424
Typ C	2	0	0	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9654 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9336 %)	100,0000 % (> 70,0000 %)
Typ C	99,5370 % (> 98,9461 %)	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
61834	61834	0,00	20,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Gui
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60169-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Rou Gui; Cinnamomi cassiae cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204QM1	62187	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204QM1	62188	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62271	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62272	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62443	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62444	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204QM1	62187 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204QM1	62188 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62271 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62272 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62443 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62444 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Rou Gui	H0617022	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617123	2
Phytocomm	Rou Gui	g069h0617123	1
Phytocomm	Rou Gui	G069H0617323	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617323	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Rou Gui* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rou Gui* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	1	231	9	21 639
Typ B	14	111	9	11 310
Typ C	2	0	6	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9959 % (> 99,9784 %)	96,2500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,8531 % (> 99,8194 %)	92,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,4213 % (> 98,8315 %)	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
62271	62271	0,00	5,64
62272	62272	0,00	5,75
62187	62187	0,00	4,37
62188	62188	0,00	3,87
62443	62443	0,00	5,94
62444	62444	0,00	6,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ru Xiang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50370-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ru Xiang; Olibanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61935	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61936	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61935 [†]	20
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61936 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820231	1
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820421	1
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820421	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ru Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ru Xiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61935	61935	0,00	56,58
61936	61936	0,00	57,19

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **San Leng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60029-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

San Leng; Sparganii rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *San Leng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *San Leng* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62235	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62236	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Leng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Leng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62235 [†]	20
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62236 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *San Leng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	San Leng	G270H0311221	1
Phytocomm	San Leng	g270h0311221	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *San Leng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *San Leng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	3	1	1	846

Die Substanz/Substanzgruppe *San Leng* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8302 % (> 99,2426 %)	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
62235	62235	0,00	9,79
62236	62236	0,00	10,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **San Qi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60415-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

San Qi; Notoginseng radix; Pseudoginseng radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62135	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62136	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62245	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62246	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62135 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62136 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62245 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62246 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	San Qi	g203h0312021	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *San Qi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *San Qi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	1	0	1	849

Die Substanz/Substanzgruppe *San Qi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1841 %)	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
62135	62135	0,00	13,09
62136	62136	0,00	12,56
62245	62245	0,00	12,73
62246	62246	0,00	12,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sang Bai Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50287-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sang Bai Pi; Mori cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042821	62357	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042821	62358	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62471	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62472	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042821	62357 [†]	20
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042821	62358 [†]	20
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62471 [†]	20
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62472 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sang Bai Pi	G161H1042321	1
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042321	2
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042322	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sang Bai Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sang Bai Pi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	1	0	4	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1792 %)	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
62358	62358	0,00	12,16
62471	62471	0,00	7,35
62472	62472	0,00	7,30
62357	62357	0,00	12,34

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ji Sheng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60142-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sang Ji Sheng; Taxilli herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045821	62345	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045821	62346	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045822	62543	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045822	62544	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045821	62345 [†]	20
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045821	62346 [†]	20
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045822	62543 [†]	20
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045822	62544 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Sang Ji Sheng	g146h1045222	1
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045322	1
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045522	4

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sang Ji Sheng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sang Ji Sheng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	1	0	6	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9074 % (> 99,3176 %)	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
62543	62543	0,00	23,06
62544	62544	0,00	23,15
62345	62345	0,00	22,48
62346	62346	0,00	22,56

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ye**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60079-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sang Ye; Mori albi folium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043621	61973	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043621	61974	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62461	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62462	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043621	61973 [†]	20
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043621	61974 [†]	20
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62461 [†]	20
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62462 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sang Ye	G162H1043121	1
Phytocomm	Sang Ye	G162H1043421	4

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sang Ye* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sang Ye* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	1	80	0	11 363
Typ C	1	0	5	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9610 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1789 %)	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
62461	62461	0,00	13,57
62462	62462	0,00	11,99
61973	61973	0,00	12,10
61974	61974	0,00	11,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60091-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sang Zhi; Mori albae ramulus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044621	61969	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044621	61970	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044721	62359	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044721	62360	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62473	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62474	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044621	61969 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044621	61970 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044721	62359 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044721	62360 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62473 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62474 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sang Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sang Zhi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	239	1	21 640
Typ B	1	118	2	11 323
Typ C	5	0	0	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9920 % (> 99,9583 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,3287 % (> 98,7378 %)	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
62359	62359	0,00	7,03
62360	62360	0,00	7,07
61969	61969	0,00	9,68
61970	61970	0,00	10,06
62473	62473	0,00	4,69
62474	62474	0,00	4,55

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sha Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60184-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sha Ren; Amomi villosi fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939522	61703	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	61799	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	61818	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62095	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62096	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62401	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62404	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 21 600 Spektren aus insgesamt 265 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939522	61703 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	61799 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	61818 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62095 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62096 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62401 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62404 [†]	20

- 11 304 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]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.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sha Ren	H0939022	1
Phytocomm	Sha Ren	G018H0939321	1
Phytocomm	Sha Ren	g018h0939321	1
Phytocomm	Sha Ren	G018H0939522	1
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sha Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sha Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	21 600
Typ B	0	140	0	11 304
Typ C	2	4	1	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	99,8457 % (> 99,2561 %)	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
62404	62404	0,00	14,00
61703	61703	0,00	12,01
61799	61799	0,00	11,11
62095	62095	0,00	17,32
62096	62096	0,00	16,59
61818	61818	0,00	11,52
62401	62401	0,00	13,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60207-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Shan Yao; Dioscoreae oppositae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330821	62331	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330821	62332	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yao	G091HS024RQ1	62447	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yao	G091HS024RQ1	62448	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330822	62523	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330822	62524	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330821	62331 [†]	20
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330821	62332 [†]	20
PhytoComm	Shan Yao	G091HS024RQ1	62447 [†]	20
PhytoComm	Shan Yao	G091HS024RQ1	62448 [†]	20
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330822	62523 [†]	20
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330822	62524 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Shan Yao	G091H0330521	2
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330521	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Shan Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shan Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	2	240	0	21 638
Typ B	0	119	1	11 324
Typ C	2	4	0	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9838 % (> 99,9662 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,7685 % (> 99,1792 %)	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
62448	62448	0,00	4,43
62331	62331	0,00	7,56
62332	62332	0,00	9,09
62523	62523	0,00	7,40
62524	62524	0,00	7,86
62447	62447	0,00	4,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yu Rou**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60226-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Shan Yu Rou; Corni officinalis fructus; Shan Zhu Yu

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	62011	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	62012	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62269	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62270	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	62011 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	62012 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62269 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62270 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Shan Yu Rou	G080H0333221	1
Phytocomm	Shan Yu Rou	G080H0333421	1
Phytocomm	Shan Yu Rou	g080h0333221	1
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Shan Yu Rou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shan Yu Rou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	3	1	3	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,6142 % (> 99,0249 %)	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
62269	62269	0,00	13,20
62270	62270	0,00	12,58
62011	62011	0,00	12,60
62012	62012	0,00	12,68

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **She Gan**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60335-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

She Gan; Belamcandae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61771	40	beim Lieferant
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61828	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61771 [†]	20
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61828 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	She Gan	G048H1034422	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *She Gan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *She Gan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	6	0	1	844

Die Substanz/Substanzgruppe *She Gan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7475 % (> 99,1630 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61771	61771	0,00	9,88
61828	61828	0,00	9,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shen Qu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60020-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Shen Qu; Massa fermentata medicinalis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	61665	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	61971	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	61972	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935621	62259	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935621	62260	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62459	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62460	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62467	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62468	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 21 520 Spektren aus insgesamt 264 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	61665 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	61971 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	61972 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935621	62259 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935621	62260 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62459 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62460 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62467 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62468 [†]	20

[†]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*

- 11 264 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935121	1
phytocomm	Shen Qu	g156h0935421	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Shen Qu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shen Qu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	21 520
Typ B	0	180	0	11 264
Typ C	1	4	1	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,9074 % (> 99,3178 %)	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
61665	61665	0,00	18,65
62459	62459	0,00	7,10
62460	62460	0,00	7,99
61971	61971	0,00	23,75
61972	61972	0,00	23,91
62467	62467	0,00	13,75
62468	62468	0,00	14,12
62259	62259	0,00	24,03
62260	62260	0,00	24,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sheng Jiang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60017-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sheng Jiang; Zingiberis rhizoma recens

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534522	61650	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62141	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62142	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 760 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534522	61650 [†]	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62141 [†]	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62142 [†]	20

- 11 384 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sheng Jiang	G253H0534221	1
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534321	1
Phytocomm	Sheng Jiang	G253H0534522	1
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534522	3

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sheng Jiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sheng Jiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 760
Typ B	0	60	0	11 384
Typ C	2	3	3	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9327 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,4985 % (> 98,9086 %)	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
62141	62141	0,00	9,34
62142	62142	0,00	8,56
61650	61650	0,00	12,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sheng Ma**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60216-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sheng Ma; Cimicifugae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sheng Ma	G068H0437621	62079	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Ma	G068H0437621	62080	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sheng Ma	G068H0437621	62079 [†]	20
PhytoComm	Sheng Ma	G068H0437621	62080 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sheng Ma	g068h04317121	1
Phytocomm	Sheng Ma	G068H0437421	2

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Sheng Ma* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sheng Ma* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	3	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Sheng Ma* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2955 %)	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
62079	62079	0,00	10,44
62080	62080	0,00	9,44

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shu Di (Huang)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60006-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Shu Di (Huang); Rehmanniae praeparata radix; Rehmanniae radix praep.; Shou Di Huang; Shu Di Huang

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601822	62297	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601822	62298	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62493	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62494	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601822	62297 [†]	20
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601822	62298 [†]	20
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62493 [†]	20
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62494 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601221	1
Hedinger	Shu Di (Huang)	g210h1601221	4
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601421	6
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601521	3
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601121	1

- 836 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Shu Di (Huang)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shu Di (Huang)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	7	0	15	829

Die Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4020 % (> 98,8115 %)	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
62493	62493	0,00	16,09
62494	62494	0,00	15,97
62297	62297	0,00	19,90
62298	62298	0,00	19,71

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Suan Zao Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60059-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Suan Zao Ren; Zizyphi spinosae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418621	61893	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418621	61894	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418622	62133	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418622	62134	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418621	61893 [†]	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418621	61894 [†]	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418622	62133 [†]	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418622	62134 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Suan Zao Ren	g254h1418121	2
Phytocomm	Suan Zao Ren	G254H1418421	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Suan Zao Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Suan Zao Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62133	62133	0,00	18,87
62134	62134	0,00	18,58
61893	61893	0,00	21,39
61894	61894	0,00	20,20

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tai Zi Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60114-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tai Zi Shen; Pseudostellariae heterophyllae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204H0446721	62299	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204H0446721	62300	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204H0446721	62299 [†]	20
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204H0446721	62300 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446221	1
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446521	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tai Zi Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tai Zi Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	1	1	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2966 %)	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
62299	62299	0,00	5,75
62300	62300	0,00	5,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tao Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60454-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tao Ren; Persicae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007621	61943	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007621	61944	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007621	61943 [†]	20
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007621	61944 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007321	1
Phytocomm	Tao Ren	g184h1007122	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tao Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tao Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61943	61943	0,00	43,37
61944	61944	0,00	43,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tian Hua Fen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60139-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tian Hua Fen; Trichosanthis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62315	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62316	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62315 [†]	20
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62316 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tian Hua Fen	h0417022	1
Phytocomm	Tian Hua Fen	G242H0417423	2
Phytocomm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tian Hua Fen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tian Hua Fen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	5	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2947 %)	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
62315	62315	0,00	10,04
62316	62316	0,00	9,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tian Men Dong**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60156-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Tian Men Dong; Asparagi cochinensis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62437	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62438	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62437 [†]	20
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62438 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tian Men Dong	g037h0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g03h0415521	1
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415321	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tian Men Dong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tian Men Dong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	1	40	0	11 403
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9920 % (> 99,9585 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62437	62437	0,00	8,61
62438	62438	0,00	8,74

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50885-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tu Fu Ling; Smilacis glabrae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325621	61915	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325621	61916	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62427	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62428	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325621	61915 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325621	61916 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62427 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62428 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tu Fu Ling	G231H0325121	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325121	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G23H0325121	1
Phytocomm	Tu Fu Ling	G231H0325421	2
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325421	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tu Fu Ling* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tu Fu Ling* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	2	1	5	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4213 % (> 98,8315 %)	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
62427	62427	0,00	8,14
61915	61915	0,00	15,31
62428	62428	0,00	9,76
61916	61916	0,00	15,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Si Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60217-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tu Si Zi; Cuscutae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62521	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62522	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62521 [†]	20
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62522 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tu Si Zi	h1243022	1
Phytocomm	Tu Si Zi	G086H1243521	3
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243521	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Tu Si Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tu Si Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	5	846

Die Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8208 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62521	62521	0,00	13,23
62522	62522	0,00	13,30

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wang Bu Liu Xing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	50390-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wang Bu Liu Xing; Vaccariae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281HS057QM1	62181	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281HS057QM1	62182	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456821	62463	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456821	62464	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281HS057QM1	62181 [†]	20
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281HS057QM1	62182 [†]	20
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456821	62463 [†]	20
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456821	62464 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456221	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456322	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H456421	1
Phytocomm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456521	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wang Bu Liu Xing* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wang Bu Liu Xing* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8214 %)	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
62463	62463	0,00	19,09
62464	62464	0,00	18,45
62181	62181	0,00	8,37
62182	62182	0,00	6,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wei Ling Xian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60543-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wei Ling Xian; Clematidis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62381	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62382	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62381 [†]	20
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62382 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943223	1
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943223	1
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943223	2
Phytocomm	Wei Ling Xian	g075h0943223	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943422	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wei Ling Xian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wei Ling Xian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	6	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
62381	62381	0,00	13,40
62382	62382	0,00	13,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Mei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60021-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Mei; Pruni mume fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62477	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62478	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62477 [†]	20
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62478 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026221	1
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026421	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wu Mei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Mei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62477	62477	0,00	33,80
62478	62478	0,00	32,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Wei Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60001-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Wei Zi; Schisandrae chinensis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220H0401621	61925	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220H0401621	61926	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62265	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62266	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220H0401621	61925 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220H0401621	61926 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62265 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62266 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wu Wei Zi	G220H0401421	2
Phytocomm	Wu Wei Zi	G220H0401421	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wu Wei Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Wei Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62266	62266	0,00	15,25
61926	61926	0,00	43,73
61925	61925	0,00	43,51
62265	62265	0,00	16,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Yao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60040-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Yao; Linderæ radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62233	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62234	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62233 [†]	20
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62234 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025221	2
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025221	1
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025521	2
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025521	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Wu Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	7	3	3	838

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,2155 % (> 98,6257 %)	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
62233	62233	0,00	9,00
62234	62234	0,00	8,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xi Yang Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60422-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xi Yang Shen; Panacis quinquefolii radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324HS407PP1	61863	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324HS407PP1	61864	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324H0647721	62323	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324H0647721	62324	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324HS407PP1	61863 [†]	20
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324HS407PP1	61864 [†]	20
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324H0647721	62323 [†]	20
PhytoComm	Xi Yang Shen	G324H0647721	62324 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324H0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	g324h0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324HS4070L1	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xi Yang Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xi Yang Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Xi Yang Shen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62323	62323	0,00	33,84
62324	62324	0,00	33,58
61863	61863	0,00	18,89
61864	61864	0,00	18,35

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xia Ku Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60080-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xia Ku Cao; Prunellae vulgaris spica

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232QM1	62191	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232QM1	62192	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62283	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62284	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232QM1	62191 [†]	20
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232QM1	62192 [†]	20
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62283 [†]	20
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62284 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064221	2
Phytocomm	Xia Ku Cao	g202h1064121	1
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202H1064221	2
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064421	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xia Ku Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xia Ku Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	6	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
62283	62283	0,00	22,55
62284	62284	0,00	22,25
62191	62191	0,00	25,42
62192	62192	0,00	25,89

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xiang Fu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60185-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xiang Fu; Cyperi rotundi rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62333	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62334	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62333 [†]	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62334 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930321	1
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930123	1
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930521	5
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930521	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xiang Fu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xiang Fu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	5	3	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8198 %)	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
62333	62333	0,00	9,93
62334	62334	0,00	9,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xiao Hui Xiang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60209-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xiao Hui Xiang; Foeniculi vulgaris fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339622	61987	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339622	61988	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339622	61987 [†]	20
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339622	61988 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	g104h0339321	1
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	G104H0339522	3

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xiao Hui Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xiao Hui Xiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	5	3	1	842

Die Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7106 % (> 99,1214 %)	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
61987	61987	0,00	14,59
61988	61988	0,00	14,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xie Bai**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60362-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xie Bai; Allii bulbos; Allii macrostemonis bulbos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830621	62109	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830621	62110	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62321	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62322	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830621	62109 [†]	20
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830621	62110 [†]	20
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62321 [†]	20
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62322 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830321	1
Phytocomm	Xie Bai	G504H1830421	1
Phytocomm	Xie Bai	G504H1830422	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xie Bai* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xie Bai* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62321	62321	0,00	10,34
62322	62322	0,00	10,19
62109	62109	0,00	10,39
62110	62110	0,00	10,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xin Yi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60231-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xin Yi; Magnoliae flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62351	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62352	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62351 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62352 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758321	1
Phytocomm	Xin Yi	G153H0758521	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xin Yi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xin Yi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62351	62351	0,00	19,18
62352	62352	0,00	18,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xu Duan**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60245-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xu Duan; Dipsaci radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106621	62007	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106621	62008	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62329	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62330	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62525	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62526	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106621	62007 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106621	62008 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62329 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62330 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62525 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62526 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xu Duan	G092H2106422	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xu Duan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xu Duan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	3	1	0	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,4599 % (> 98,8754 %)	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
62329	62329	0,00	10,53
62330	62330	0,00	11,52
62007	62007	0,00	13,71
62008	62008	0,00	13,49
62525	62525	0,00	15,76
62526	62526	0,00	15,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xuan Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60095-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xuan Shen; Scrophulariae ningpoensis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62199	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62200	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223H0537521	62205	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223H0537521	62206	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62273	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62274	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62199 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62200 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223H0537521	62205 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223H0537521	62206 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62273 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62274 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Xuan Shen	H0537021	1
Phytocomm	Xuan Shen	g22h0537322	1
Phytocomm	Xuan Shen	G223H0537421	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Xuan Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xuan Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	5	0	3	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8457 % (> 99,2569 %)	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
62205	62205	0,00	17,42
62206	62206	0,00	17,09
62273	62273	0,00	24,45
62274	62274	0,00	24,34
62199	62199	0,00	10,84
62200	62200	0,00	10,46

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Yan Hu Suo**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60439-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Yan Hu Suo; Corydalis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805622	62039	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805622	62040	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62371	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62372	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805622	62039 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805622	62040 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62371 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62372 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	g081f1000301	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081H0805521	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805521	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yan Hu Suo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yan Hu Suo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	6	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
62371	62371	0,00	14,51
62372	62372	0,00	14,62
62039	62039	0,00	9,30
62040	62040	0,00	9,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ye Jiao Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60068-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ye Jiao Teng; Polygoni multiflori caulis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	61750	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	62051	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	62052	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885621	62131	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885621	62132	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163RM1	62421	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163RM1	62422	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 600 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	61750 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	62051 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	62052 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885621	62131 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885621	62132 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163RM1	62421 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163RM1	62422 [†]	20

- 11 304 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]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.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ye Jiao Teng	g228h0085223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ye Jiao Teng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ye Jiao Teng* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	21 600
Typ B	0	140	0	11 304
Typ C	0	3	3	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
62051	62051	0,00	39,35
62052	62052	0,00	39,01
61750	61750	0,00	31,80
62421	62421	0,00	9,56
62422	62422	0,00	9,58
62131	62131	0,00	38,50
62132	62132	0,00	38,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Mu Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60105-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yi Mu Cao; Leonuri heterophylli herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	61671	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	61983	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	61984	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62409	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62410	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62541	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62542	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 21 600 Spektren aus insgesamt 265 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	61671 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	61983 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	61984 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62409 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62410 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62541 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62542 [†]	20

- 11 304 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

[†]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.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Yi Mu Cao	g134h1050024	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050321	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	3
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	1

- 844 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yi Mu Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yi Mu Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	21 600
Typ B	0	140	0	11 304
Typ C	4	6	1	840

Die Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	99,5949 % (> 99,0049 %)	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
61671	61671	0,00	13,45
62541	62541	0,00	17,78
62542	62542	0,00	17,99
62409	62409	0,00	17,34
62410	62410	0,00	17,47
61983	61983	0,00	8,84
61984	61984	0,00	8,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Yi Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60174-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yi Yi Ren; Coicis semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	61791	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	61817	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	62067	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	62068	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701622	62097	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701622	62098	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336RL1	62279	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336RL1	62280	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 560 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	61791 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	61817 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	62067 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	62068 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701622	62097 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701622	62098 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336RL1	62279 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336RL1	62280 [†]	20

- 11 284 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701323	1
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701323	6
PhytoComm	Yi Yi Ren	g078h1701323	1
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701522	3

- 840 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yi Yi Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yi Yi Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	21 560
Typ B	0	160	0	11 284
Typ C	0	10	1	840

Die Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8194 %)	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
62067	62067	0,00	34,25
62068	62068	0,00	34,66
61791	61791	0,00	36,49
62279	62279	0,00	3,65
62280	62280	0,00	3,90
61817	61817	0,00	35,65
62097	62097	0,00	35,09
62098	62098	0,00	35,08

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Yi Zhi Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60172-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Yi Zhi Ren; Alpiniae fructus; Alpiniae oxyphyllae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yi Zhi Ren	G015H1051522	62185	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Zhi Ren	G015H1051522	62186	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yi Zhi Ren	G015H1051522	62185 [†]	20
PhytoComm	Yi Zhi Ren	G015H1051522	62186 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051321	1
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051521	1
PhytoComm	Yi Zhi Ren	G015H1051321	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yi Zhi Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yi Zhi Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	1	40	0	11 403
Typ C	0	2	1	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Yi Zhi Ren* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9611 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	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
62185	62185	0,00	9,58
62186	62186	0,00	9,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Yin Chen Hao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60163-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Yin Chen Hao; Artemisiae scopariae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030621	61832	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62397	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62398	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 760 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030621	61832 [†]	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62397 [†]	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62398 [†]	20

- 11 384 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Yin Chen Hao	G034H1030421	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yin Chen Hao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yin Chen Hao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	1	120	0	21 759
Typ B	3	60	0	11 381
Typ C	2	0	2	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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	99,9919 % (> 99,9743 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9519 % (> 99,9183 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,4444 % (> 98,8568 %)	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
61832	61832	0,00	9,42
62397	62397	0,00	7,85
62398	62398	0,00	7,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Yin Yang Huo**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60228-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Yin Yang Huo; Epimedii herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114622	62221	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114622	62222	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62327	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62328	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114622	62221 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114622	62222 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62327 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62328 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yin Yang Huo	G098H1114422	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yin Yang Huo* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yin Yang Huo* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	1	80	0	11 363
Typ C	1	0	2	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9920 % (> 99,9583 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9421 % (> 99,3545 %)	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
62327	62327	0,00	12,16
62328	62328	0,00	12,31
62221	62221	0,00	7,05
62222	62222	0,00	6,90

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Jin
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60171-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Jin; Curcumaе tuber

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	<i>Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017</i> [3]
Komm2.2.40	<i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]
AA004	<i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yu Jin	G084HS357RN1	62277	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Jin	G084HS357RN1	62278	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Jin	G084H2201821	62517	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Jin	G084H2201821	62518	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yu Jin	G084HS357RN1	62277 [†]	20
PhytoComm	Yu Jin	G084HS357RN1	62278 [†]	20
PhytoComm	Yu Jin	G084H2201821	62517 [†]	20
PhytoComm	Yu Jin	G084H2201821	62518 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yu Jin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yu Jin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62277	62277	0,00	7,58
62278	62278	0,00	7,61
62517	62517	0,00	12,04
62518	62518	0,00	12,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Yuan Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60100-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Yuan Zhi; Polygalae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62431	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62432	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62431 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62432 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
Phytocomm	Yuan Zhi	g194h140622	1
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406522	2
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406522	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Yuan Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yuan Zhi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	1	0	6	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2944 %)	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
62431	62431	0,00	10,60
62432	62432	0,00	10,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ze Xie**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60165-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ze Xie; Alismatis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605521	61736	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62295	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62296	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62507	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62508	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 680 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605521	61736 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62295 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62296 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62507 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62508 [†]	20

- 11 344 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605122	1
Phytocomm	Ze Xie	g011h1605122	1
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605521	5
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605422	1
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605521	1

- 842 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Ze Xie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ze Xie* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 680
Typ B	0	100	0	11 344
Typ C	1	8	1	841

Die Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,2941 %)	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
61736	61736	0,00	9,17
62507	62507	0,00	10,78
62508	62508	0,00	10,78
62295	62295	0,00	11,52
62296	62296	0,00	10,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhe Bei Mu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50388-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhe Bei Mu; Fritillariae thunbergii bulbus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62339	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62340	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62339 [†]	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62340 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712321	1
Phytocomm	Zhe Bei Mu	G108H0712422	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhe Bei Mu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhe Bei Mu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	2	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8247 %)	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
62339	62339	0,00	19,76
62340	62340	0,00	19,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Ke**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60158-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhi Ke; Citri aurantii fructus; Zhi Qiao

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62439	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62440	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62439 [†]	20
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62440 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhi Ke	G043H0921221	1
PhytoComm	Zhi Ke	G043H0921422	2

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhi Ke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhi Ke* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	3	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8225 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62439	62439	0,00	6,97
62440	62440	0,00	7,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Mu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60196-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhi Mu; Anemarrhenae radix; Anemarrhenae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62193	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62194	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62405	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62406	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62193 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62194 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62405 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62406 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektrum von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824321	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhi Mu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhi Mu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	159	1	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	0	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9649 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8311 %)	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
62405	62405	0,00	7,57
62406	62406	0,00	7,91
62193	62193	0,00	13,00
62194	62194	0,00	12,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Shi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60145-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhi Shi; Aurantii fructus immaturus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62389	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62390	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62389 [†]	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62390 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922221	2
Phytocomm	Zhi Shi	g044h0922221	1
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922321	2
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922321	2
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922221	3
phytocomm	Zhi Shi	g044h0922321	1
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922521	3

- 837 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhi Shi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhi Shi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	14	837

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8191 %)	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
62389	62389	0,00	20,19
62390	62390	0,00	21,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60367-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhi Zi; Gardeniae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62529	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62530	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62529 [†]	20
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62530 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Zi	g110h1137121	1
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137121	1
Phytocomm	Zhi Zi	G110H1137521	3
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137521	1

- 845 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 511 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhi Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhi Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	6	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8204 %)	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
62529	62529	0,00	12,53
62530	62530	0,00	12,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhu Ru**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60241-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhu Ru; Bambusae in taeniae caulis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62207	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62208	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62207 [†]	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62208 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhu Ru	G047H0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625321	2
Phytocomm	Zhu Ru	g047h0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047h625321	1
phytocomm	Zhu Ru	g047h0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625422	3

- 842 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 510 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zhu Ru* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhu Ru* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	79	1	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	9	842

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9650 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8196 %)	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
62207	62207	0,00	5,65
62208	62208	0,00	5,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zi Su Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60133-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zi Su Zi; Perillae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62483	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62484	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62483 [†]	20
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62484 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe Z_i S_u Z_i .
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.
- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen von 216 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 Z_i S_u Z_i mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit Z_i S_u Z_i geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	0	0	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe Z_i S_u Z_i ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8182 %)	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
62483	62483	0,00	13,68
62484	62484	0,00	14,11

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 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zi Wan
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60155-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zi Wan; Asteris tatarici radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62045	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62046	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 21 800 Spektren aus insgesamt 268 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62045 [†]	20
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62046 [†]	20

- 11 404 Spektren aus insgesamt 271 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215321	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 513 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *Zi Wan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zi Wan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 800
Typ B	0	40	0	11 404
Typ C	6	2	0	843

Die Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9650 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9329 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,4715 % (> 98,8838 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62045	62045	0,00	12,59
62046	62046	0,00	12,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Ku) Xing Ren
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 50290-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

(Ku) Xing Ren; Armeniacae amarum semen; Ku Xing Ren; Xing Ren

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe (Ku) Xing Ren werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F *Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die HiperScan GmbH an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe (Ku) Xing Ren sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708622	61838	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708821	62393	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708821	62394	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708823	62509	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708823	62510	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (Ku) Xing Ren. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 21 680 Spektren aus insgesamt 266 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (Ku) Xing Ren.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708622	61838 [†]	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708821	62393 [†]	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708821	62394 [†]	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708823	62509 [†]	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708823	62510 [†]	20

- 11 344 Spektren aus insgesamt 269 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *(Ku) Xing Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H708125	1
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	2
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	1
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	g029h0708122	1
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708322	2
phytocomm	(Ku) Xing Ren	g029h0708322	2
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708622	1

- 841 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 508 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 *(Ku) Xing Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *(Ku) Xing Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse 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	21 680
Typ B	0	100	0	11 344
Typ C	0	1	9	841

Die Substanz/Substanzgruppe *(Ku) Xing Ren* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8195 %)	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
62509	62509	0,00	65,28
62510	62510	0,00	65,29
61838	61838	0,00	55,89
62393	62393	0,00	59,78
62394	62394	0,00	59,90

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Sheng) Di Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	23.05.2019
Berichtsnummer	60005-2019-05-23
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

(Sheng) Di Huang; Di Huang; Rehmanniae radix; Rehmanniae viridae radix; Sheng Di Huang

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *(Sheng) Di Huang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5	Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017 [3]
Komm2.2.40	Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident [4]
AA004	Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates
Anhang F	Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *(Sheng) Di Huang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61797	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61804	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61881	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61882	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532822	62311	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532822	62312	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 640 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61797 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61804 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61881 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	61882 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532822	62311 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532822	62312 [†]	20

- 11 324 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h053221	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h0532121	1
	(Sheng) Di Huang	g211h0532323	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	G211H0532521	4
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	1

- 843 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 (*Sheng*) *Di Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit (*Sheng*) *Di Huang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	21 640
Typ B	0	120	0	11 324
Typ C	0	1	7	843

Die Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9648 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9325 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8198 %)	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
61881	61881	0,00	14,35
61882	61882	0,00	13,94
61797	61797	0,00	15,85
61804	61804	0,00	13,63
62311	62311	0,00	15,73
62312	62312	0,00	15,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.0-2019-02

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Shi) Chang Pu
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 23.05.2019
Berichtsnummer 60426-2019-05-23
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

(Shi) Chang Pu; Acori graminei rhizoma; Acori rhizoma; Chang Pu

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe (Shi) Chang Pu werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-6679-5 *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe, Grundwerk 2017* [3]
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*
Anhang F [Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe](#)

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in zwei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe (Shi) Chang Pu sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544622	62107	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544622	62108	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62399	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62400	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 34 175 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (Shi) Chang Pu. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 21 720 Spektren aus insgesamt 267 Chargen von 153 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (Shi) Chang Pu.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544622	62107 [†]	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544622	62108 [†]	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62399 [†]	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62400 [†]	20

- 11 364 Spektren aus insgesamt 270 Chargen von 155 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544122	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544322	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	g006h0544023	1
Herbasinica	(Shi) Chang Pu	g006h0544321	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006HS2700N1	1

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 509 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. 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 (*Shi*) *Chang Pu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit (*Shi*) *Chang Pu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	21 720
Typ B	0	80	0	11 364
Typ C	4	1	4	842

Die Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) 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 % (> 99,9649 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9326 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5988 % (> 99,0092 %)	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
62107	62107	0,00	4,97
62108	62108	0,00	5,24
62399	62399	0,00	9,65
62400	62400	0,00	8,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 4 Chargen. Daran wurden 210 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mu Li (Sheng)	G178HS128PN1	60	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Li (Sheng)	G178HS128PN1	60	beim Lieferant
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541721	45	beim Lieferant
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541721	45	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 149 Chargen. Daran wurden 216 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt Typ C aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bios	Lu Hui	424263	1
Mediherb	Zhu Ling		1
phytocomm	Ce Bai Ye	g050h0975321	2
phytocomm	Chan Tui	g067h1817322	1
phytocomm	Di Long	g148h603321	1
phytocomm	Lu Jiao Jiao	G323H1158321	1
phytocomm	Niu Bang Zi	g026h0433321	2
phytocomm	Xian He Cao	g008h0547321	1
Phytocomm	(Bai) Dou Kou	G016H0508521	1
Phytocomm	(Bai) Dou Kou	G016H0508521	1
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	g269h0513222	1
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	G269H0513321	2
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	g144h1708221	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905321	3
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	g003h1905222	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905222	2
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905422	2
Phytocomm	Bai Bu	G235H0608321	1
Phytocomm	Bai Guo	G114H0509321	2
Phytocomm	Bai Guo	G114H0509521	1
Phytocomm	Bai Jiang Cao	G181H1180321	1
Phytocomm	Bai Jiang Cao	G181H1180422	1
Phytocomm	Bai Tou Weng	G207H0511521	4
Phytocomm	Bai Zhi	G020H0503421	1
Phytocomm	Bai Zi Ren	G052HS187	2
Phytocomm	Bai Zi Ren	g052f110315	1
Phytocomm	Bai Zi Ren	g952f110315	1
Phytocomm	Ban Lan Gen	G128H0816421	2
Phytocomm	Bo He	g158h1712022	1
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050HS245	1
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050H0975321	1
Phytocomm	Chan Tui	G067H1817323	2
Phytocomm	Chan Tui	G067H1817322	3
Phytocomm	Chong Wei Zi	g317bp021046	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	G107BP020722A	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	g107f110721	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	g107f11021	1
Phytocomm	Chuan Mu Tong	g009h0310321	1
Phytocomm	Chuan Mu Tong	G009H0310321	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309322	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309321	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309521	2
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309322	1
Phytocomm	Da Fu Pi	G293H0321221	1
Phytocomm	Da Qing Ye	G127H0318421	2
Phytocomm	Deng Xin Cao	f100707	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Di Fu Zi	G131H0605122	1
Phytocomm	Di Long	G148H0603321	2
Phytocomm	Di Long	G148H0603421	2
Phytocomm	Di Yu	G215H0604322	2
Phytocomm	Ding Xiang	G058H0210021	1
Phytocomm	E Jiao	g036h0861121	1
Phytocomm	E Jiao	g036h0861221	1
Phytocomm	E Jiao	G036H0861421	2
Phytocomm	Fu Pen Zi	g213h1813122	1
Phytocomm	Fu Shen	g201h1021321	1
Phytocomm	Fu Shen	G201H1021422	2
Phytocomm	Fu Shen	G201H1021321	1
Phytocomm	Gua Lou Ren	g243h1095123	1
Phytocomm	Han Lian Cao	g095h0770321	1
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770321	3
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770521	4
Phytocomm	Hong Hua	g057h0901121	1
Phytocomm	Hong Hua	G057H0901221	1
Phytocomm	Hu Zhang	g197h0851321	1
Phytocomm	Hu Zhang	G197H0851321	1
Phytocomm	Ji Nei Jin	g259h2102321	1
Phytocomm	Ji Nei Jin	G259H2102321	1
Phytocomm	Ji Xue Teng	g159h2101122	1
Phytocomm	Ji Xue Teng	G159H2101423	3
Phytocomm	Jie Cao	H2111921	1
Phytocomm	Jue Ming Zi	G059H1097221	3
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	G062H1419421	1
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	FB1419901	1
Phytocomm	Ma Bian Cao	G248H1085221	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418422	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418221	1
Phytocomm	Mu Zei	G265H0427421	1
Phytocomm	Niu Bang Zi	G026H0433321	3
Phytocomm	Niu Bang Zi	G026H0433521	3
Phytocomm	Qian Hu	G185H0926322	4
Phytocomm	Qian Shi	G102H0836422	1
Phytocomm	Quan Xie	G222F110314	1
Phytocomm	Ren Shen	g115h0562121	1
Phytocomm	Sang Piao Xiao	G282H421029201	1
Phytocomm	Sang Shen	G163H1047121	1
Phytocomm	Sang Shen	G163H1047221	2
Phytocomm	Sha Shen (Bei)	G117H0754322	4
Phytocomm	Shan Zha	G082H0331324	1
Phytocomm	Shan Zha	G082H0331521	1
Phytocomm	She Chuang Zi	G076H1154122	1
Phytocomm	Shi Gao	G120H0541223	3
Phytocomm	Wu Gong	G311H411321	1
Phytocomm	Wu Gong	G311H1411321	1
Phytocomm	Wu Jia Pi	g002h0402321	1
Phytocomm	Wu Zhu Yu	G103H0766022	1
Phytocomm	Xi Xian Cao	G229H1431321	2
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547121	1
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547321	1
Phytocomm	Xian Mao	G304H0549321	2
Phytocomm	Xian Mao	G304H0549521	2
Phytocomm	Xuan Fu Hua	G126H1168521	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149122	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149222	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149423	2
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149222	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yu Zhu	G195H0517421	2
Phytocomm	Ze Lan	g268h1606221	1
Phytocomm	Ze Lan	G268H1606421	1
Phytocomm	Zhen Zhu Mu	g155h0979221	1
Phytocomm	Zhi Gan Cao	g118h0881322	1
Phytocomm	Zhi Gan Cao	G118H0881522	4
Phytocomm	Zhu Ling	G199H1509421	2
PhytoComm	(Bai) Jiang Can	G269H0513222	1
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G0290H1251121	1
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H190522	1
PhytoComm	Bai Bu	G235H0608221	1
PhytoComm	Bai Tou Weng	G207H0511221	3
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401121	1
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401321	1
PhytoComm	Bo He	G158H1712121	1
PhytoComm	Cao Guo	E241050	1
PhytoComm	Chuan Bei Mu	G107F110721	1
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310521	1
PhytoComm	Di Long	G148H0603022	1
PhytoComm	E Bu Shi Cao	G061H180122	1
PhytoComm	E Jiao	G036H0861221	4
PhytoComm	Geng Mi	G329H1320121	1
PhytoComm	Gua Lou Ren	G243H1095421	1
PhytoComm	He Zi	G291H1239221	2
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097221	1
PhytoComm	Kuan Dong Hua	H1219921	1
PhytoComm	Long Gu	G025H1706122	1
PhytoComm	Ma Chi Xian	G255F110310	1
PhytoComm	Mu Zei	G265H0427823	1
PhytoComm	Qian Shi	G102H0836121	1
PhytoComm	She Chuang Zi	G076H1154021	1
PhytoComm	Suo Yang	G260H1831121	1
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402321	4
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766321	1
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229H1431521	1
PhytoComm	Yu Zhu	G195H0517121	1
PhytoComm	Ze Lan	G268H1606221	2
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881322	1
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509022	1
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509521	1
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249H1216321	2
PhytoComm	Zi Su Ye	G182H1214321	3
PhytoComm	Zi Su Ye	G182HS2680P1	1

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

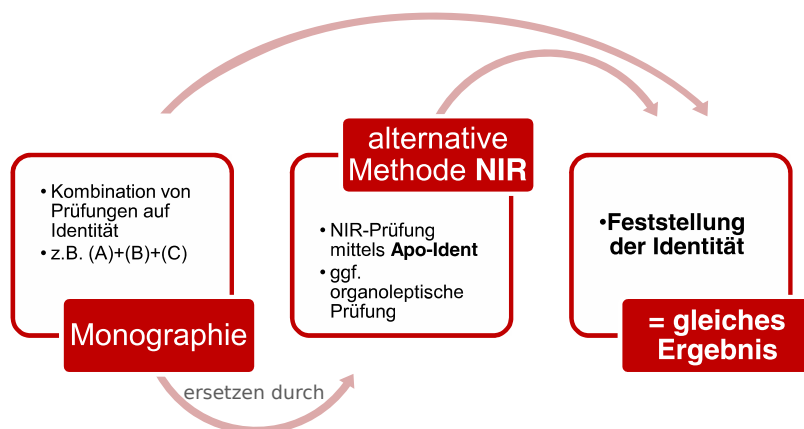


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Im *Apo-Ident Update 2019-02* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell 1

Bacitracin
Betamethason, mikronisiert
Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Capsaicin, natürlich
Dexamethason
Erythromycin
Heparin-Natrium
Hydrocortisonbutyrat
Norethisteronacetat
Prednicarbat, mikronisiert
Prednisolon, mikronisiert
Prednison
Triamcinolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid

Submodell 2

Beclometasondipropionat, wasserfreies
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat
Diphenylcyclopropenon
Gentamicinsulfat
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Oxybutyninhydrochlorid

Submodell 3

Alfatradiol
Chininhydrochlorid
Chininsulfat Dihydrat
Estriol
Pregnenolon
Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Submodell flüssig

2-Ethylhexyllaurat
Basiscreme DAC

Hydrophile Creme, nichtionisch DAB
Lanette®-Salbe (konserviert)
Squalan
Wollwachsalkoholcreme DAB/SR

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (Ku) Xing Ren, [627](#)
(Sheng) Di Huang, [631](#)
(Shi) Chang Pu, [635](#)
(Zhi) Fu Zi, *siehe* [Fu Zi](#)
- Abutili semen, *siehe* [Dong Kui Zi](#)
Aconiti lateralis radix praeparata, *siehe* [Fu Zi](#)
Aconiti radix lateralis praep., *siehe* [Fu Zi](#)
Acori graminei rhizoma, *siehe* (Shi) [Chang Pu](#)
Acori rhizoma, *siehe* (Shi) [Chang Pu](#)
Ai Ye, [21](#)
Albiziae cortex, *siehe* [He Huan Pi](#)
Albiziae julibrissini cortex, *siehe* [He Huan Pi](#)
Alismatis rhizoma, *siehe* [Ze Xie](#)
Allii bulbosus, *siehe* [Xie Bai](#)
Allii macrostemonis bulbosus, *siehe* [Xie Bai](#)
Alpiniae fructus, *siehe* [Yi Zhi Ren](#)
Alpiniae oxyphyllae fructus, *siehe* [Yi Zhi Ren](#)
Amomi villosi fructus, *siehe* [Sha Ren](#)
Anemarrhenae radix, *siehe* [Zhi Mu](#)
Anemarrhenae rhizoma, *siehe* [Zhi Mu](#)
Angelicae pubescentis radix, *siehe* [Du Huo](#)
Angelicae sinensis radix, *siehe* [Dang Gui](#)
Angelicae sinensis radix extremitas, *siehe* [Dang Gui Wei](#)
Armeniacae amarum semen, *siehe* (Ku) [Xing Ren](#)
Artemisiae apiacae herba, *siehe* [Qing Hao](#)
Artemisiae argyi folium, *siehe* [Ai Ye](#)
Artemisiae scopariae herba, *siehe* [Yin Chen Hao](#)
Asparagi cochinchinensis radix, *siehe* [Tian Men Dong](#)
Asteris tatarici radix, *siehe* [Zi Wan](#)
Astragali membranacei radix, *siehe* [Huang Qi](#)
Atractylodis macrocephalae rhizoma, *siehe* [Bai Zhu](#)
Atractylodis rhizoma, *siehe* [Cang Zhu](#)
Aurantii fructus immaturus, *siehe* [Zhi Shi](#)
- Ba Ji Tian, [25](#)
Bai Bian Dou, [29](#)
Bai He, [33](#)
Bai Hua She She Cao, [37](#)
Bai Mao Gen, [41](#)
Bai Shao Yao, [45](#)
Bai Xian Pi, [49](#)
Bai Zhu, [53](#)
Bambusae in taeniae caulis, *siehe* [Zhu Ru](#)
Ban Xia (Jiang), [57](#)
Ban Zhi Lian, [61](#)
Belamcandae rhizoma, *siehe* [She Gan](#)
Benincasae hispidae semen, *siehe* [Dong Gua Zi](#)
Bu Gu Zhi, [65](#)
- Bupleuri radix, *siehe* [Chai Hu](#)
- Cang Er Zi, [69](#)
Cang Zhu, [73](#)
Cannabis semen, *siehe* [Huo Ma Ren](#)
Chaenomelis lagenariae fructus, *siehe* [Mu Gua](#)
Chai Hu, [77](#)
Chang Pu, *siehe* (Shi) [Chang Pu](#)
Che Qian Zi, [81](#)
Chen Pi, [85](#)
Chi Shao (Yao), [89](#)
Chrysanthemi flos, *siehe* [Ju Hua](#)
Chuan Lian Zi, [93](#)
Chuan Niu Xi, [97](#)
Chuan Xiong, [101](#)
Cimicifugae rhizoma, *siehe* [Sheng Ma](#)
Cinnamomi cassiae cortex, *siehe* [Rou Gui](#)
Cinnamomi cassiae ramulus, *siehe* [Gui Zhi](#)
Cistanchis herba, *siehe* [Rou Cong Rong](#)
Citri aurantii fructus, *siehe* [Zhi Ke](#)
Citri reticulatae pericarpium, *siehe* [Chen Pi](#)
Citri reticulatae viride pericarpium, *siehe* [Qing Pi](#)
Citri sarcodactylis fructus, *siehe* [Fo Shou](#)
Clematidis radix, *siehe* [Wei Ling Xian](#)
Codonopsis pilosulae radix, *siehe* [Dang Shen](#)
Coicis semen, *siehe* [Yi Yi Ren](#)
Coptidis rhizoma, *siehe* [Huang Lian](#)
Corni officinalis fructus, *siehe* [Shan Yu Rou](#)
Corydalis rhizoma, *siehe* [Yan Hu Suo](#)
Curcumae longae rhizoma, *siehe* [Jiang Huang](#)
Curcumae tuber, *siehe* [Yu Jin](#)
Curcumae zedoariae rhizoma, *siehe* [E Zhu](#)
Cuscutae semen, *siehe* [Tu Si Zi](#)
Cyathulae radix, *siehe* [Chuan Niu Xi](#)
Cyperis rotundi rhizoma, *siehe* [Xiang Fu](#)
- Da Huang, [105](#)
Da Zao, [109](#)
Dan Dou Chi, [113](#)
Dan Shen, [117](#)
Dan Zhu Ye, [121](#)
Dang Gui, [125](#)
Dang Gui Wei, [129](#)
Dang Shen, [133](#)
Di Gu Pi, [137](#)
Di Huang, *siehe* (Sheng) [Di Huang](#)
Dictamni cortex, *siehe* [Bai Xian Pi](#)
Dictamni dasycarpi cortex radicis, *siehe* [Bai Xian Pi](#)
Dioscoreae oppositae rhizoma, *siehe* [Shan Yao](#)
Dipsaci radix, *siehe* [Xu Duan](#)
Dolichoris lablab semen, *siehe* [Bai Bian Dou](#)
Dong Gua Zi, [141](#)

- Dong Kui Zi, [145](#)
Drynariae rhizoma, *siehe* [Gu Sui Bu](#)
Du Huo, [149](#)
Du Zhong, [153](#)
- E Zhu, [157](#)
Ephedrae herba, *siehe* [Ma Huang](#)
Ephedrae radix, *siehe* [Ma Huang Gen](#)
Epimedii herba, *siehe* [Yin Yang Huo](#)
Eriobotryae japonicae folium, *siehe* [Pi Pa Ye](#)
Eucommiae ulmoidis cortex, *siehe* [Du Zhong](#)
Euphoriae longanae arillus, *siehe* [Long Yan Rou](#)
- Fang Feng, [161](#)
Fang Ji, [165](#)
Fo Shou, [169](#)
Foeniculi vulgaris fructus, *siehe* [Xiao Hui Xiang](#)
Forsythiae fructus, *siehe* [Lian Qiao](#)
Forsythiae suspensae fructus, *siehe* [Lian Qiao](#)
Fritillariae thunbergii bulbus, *siehe* [Zhe Bei Mu](#)
Fu Ling, [173](#)
Fu Xiao Mai, [177](#)
Fu Zi, [181](#)
- Gan Cao, [185](#)
Gan Jiang, [189](#)
Ganoderma, *siehe* [Ling Zhi](#)
Gardeniae fructus, *siehe* [Zhi Zi](#)
Ge Gen, [193](#)
Gentianae longdancao radix, *siehe* [Long Dan \(Cao\)](#)
Gentianae macrophyllae radix, *siehe* [Qin Jiao](#)
Gentianae scabrae radix, *siehe* [Long Dan \(Cao\)](#)
Glycyrrhizae radix, *siehe* [Gan Cao](#)
Gou Qi Zi, [197](#)
Gou Teng, [201](#)
Gu Sui Bu, [205](#)
Gua Lou, [209](#)
Guang Huo Xiang, [213](#)
Gui Zhi, [217](#)
Gynostemma herba, *siehe* [Jiao Gu Lan](#)
- Han Fang Ji, *siehe* [Fang Ji](#)
He Huan Pi, [223](#)
He Shou Wu, [227](#)
Hedyotidis (diffusae) herba, *siehe* [Bai Hua She She Cao](#)
Hong Jing Tian, [231](#)
Hordei vulgaris fructus germinatus, *siehe* [Mai Ya](#)
Hou Po, [235](#)
Hua Shi, [239](#)
Huai Hua, [243](#)
Huang Bo, [247](#)
- Huang Jing, [251](#)
Huang Lian, [255](#)
Huang Qi, [259](#)
Huang Qin, [263](#)
Huo Ma Ren, [267](#)
- Illicis pubescendis radix, *siehe* [Mao Dong Qing](#)
Imperatae cylindrica rhizoma, *siehe* [Bai Mao Gen](#)
- Ji Li, [271](#)
Jiang Huang, [275](#)
Jiao Gu Lan, [279](#)
Jie Geng, [283](#)
Jin Qian Cao, [287](#)
Jin Yin Hua, [291](#)
Jing Jie, [295](#)
Ju Hua, [299](#)
- Ku Shen, [303](#)
Ku Xing Ren, *siehe* [\(Ku\) Xing Ren](#)
- Lai Fu Zi, [307](#)
Leonuri heterophylli herba, *siehe* [Yi Mu Cao](#)
Lian Qiao, [311](#)
Lian Zi, [315](#)
Ligustici chuanxiong rhizoma, *siehe* [Chuan Xiong](#)
Ligustici wallichii radix, *siehe* [Chuan Xiong](#)
Ligustri lucidi fructus, *siehe* [Nü Zhen Zi](#)
Lilii bulbus, *siehe* [Bai He](#)
Linderae radix, *siehe* [Wu Yao](#)
Ling Zhi, [319](#)
Lini semen, *siehe* [Huo Ma Ren](#)
Liquidambaris fructus, *siehe* [Lu Lu Tong](#)
Long Dan, *siehe* [Long Dan \(Cao\)](#)
Long Dan (Cao), [323](#)
Long Dan Cao, *siehe* [Long Dan \(Cao\)](#)
Long Yan Rou, [327](#)
Longan Arillus, *siehe* [Long Yan Rou](#)
Lonicerae japonicae flos, *siehe* [Jin Yin Hua](#)
Lophatheri gracilis herba, *siehe* [Dan Zhu Ye](#)
Lu Gen, [331](#)
Lu Lu Tong, [335](#)
Lycii chinensis fructus, *siehe* [Gou Qi Zi](#)
Lycii chinensis radices cortex, *siehe* [Di Gu Pi](#)
Lysimachiae herba, *siehe* [Jin Qian Cao](#)
- Ma Huang, [339](#)
Ma Huang Gen, [343](#)
Magnoliae flos, *siehe* [Xin Yi](#)
Magnoliae officinalis cortex, *siehe* [Hou Po](#)
Mai Men Dong, [347](#)
Mai Ya, [351](#)
Malvae semen, *siehe* [Dong Kui Zi](#)
Man Jing Zi, [355](#)
Mang Xiao, [359](#)
Mao Dong Qing, [363](#)

Massa fermentata medicinalis, *siehe* [Shen Qu](#)
Meliae toosendan fructus, *siehe* [Chuan Lian Zi](#)
Mirabilitum, *siehe* [Mang Xiao](#)
Mo Yao, [367](#)
Mori albae ramulus, *siehe* [Sang Zhi](#)
Mori albi folium, *siehe* [Sang Ye](#)
Mori cortex, *siehe* [Sang Bai Pi](#)
Morindae officinalis radix, *siehe* [Ba Ji Tian](#)
Moutan cortex radices, *siehe* [Mu Dan Pi](#)
Mu Dan Pi, [371](#)
Mu Gua, [375](#)
Myrrha resina, *siehe* [Mo Yao](#)

Nü Zhen Zi, [379](#)
Natrii sulfas, *siehe* [Mang Xiao](#)
Nelumbinis semen, *siehe* [Lian Zi](#)
Notoginseng radix, *siehe* [San Qi](#)
Notopterygii rhizoma et radix, *siehe* [Qiang Huo](#)
Nu Zhen Zi, *siehe* [Nü Zhen Zi](#)

Oldenlandiae diffusae herba, *siehe* [Bai Hua She She Cao](#)
Olibanum, *siehe* [Ru Xiang](#)
Ophiopogonis radix, *siehe* [Mai Men Dong](#)

Paeoniae lactiflorae albus radix, *siehe* [Bai Shao Yao](#)
Paeoniae radix rubra, *siehe* [Chi Shao \(Yao\)](#)
Panacis quinquefolii radix, *siehe* [Xi Yang Shen](#)
Perillae fructus, *siehe* [Zi Su Zi](#)
Persicae semen, *siehe* [Tao Ren](#)
Phellodendri cortex chinensis, *siehe* [Huang Bo](#)
Phragmitis communis rhizoma, *siehe* [Lu Gen](#)
Pi Pa Ye, [383](#)
Pinelliae rhizoma praeparatum cum zingibere, *siehe* [Ban Xia \(Jiang\)](#)
Plantaginis semen, *siehe* [Che Qian Zi](#)
Platycodi grandiflori radix, *siehe* [Jie Geng](#)
Pogostemonis herba, *siehe* [Guang Huo Xiang](#)
Polygalae radix, *siehe* [Yuan Zhi](#)
Polygonati rhizoma, *siehe* [Huang Jing](#)
Polygoni multiflori caulis, *siehe* [Ye Jiao Teng](#)
Polygoni multiflori radix, *siehe* [He Shou Wu](#)
Poriae cocos sclerotium, *siehe* [Fu Ling](#)
Prunellae vulgaris spica, *siehe* [Xia Ku Cao](#)
Pruni mume fructus, *siehe* [Wu Mei](#)
Pseudoginseng radix, *siehe* [San Qi](#)
Pseudostellariae heterophyllae radix, *siehe* [Tai Zi Shen](#)
Psoraleae corylifoliae fructus, *siehe* [Bu Gu Zhi](#)
Pu Gong Ying, [387](#)
Puerariae radix, *siehe* [Ge Gen](#)

[Qiang Huo](#), [391](#)

[Qin Jiao](#), [395](#)
[Qing Hao](#), [399](#)
[Qing Ma Zi](#), *siehe* [Dong Kui Zi](#)
[Qing Pi](#), [403](#)

Raphani sativi semen, *siehe* [Lai Fu Zi](#)
Rehmanniae praeparata radix, *siehe* [Shu Di \(Huang\)](#)
Rehmanniae radix, *siehe* [\(Sheng\) Di Huang](#)
Rehmanniae radix praep., *siehe* [Shu Di \(Huang\)](#)
Rehmanniae viridae radix, *siehe* [\(Sheng\) Di Huang](#)
Rhei radix et rhizoma, *siehe* [Da Huang](#)
Rhodiolae crenulatae radix, *siehe* [Hong Jing Tian](#)
[Rou Cong Rong](#), [407](#)
[Rou Gui](#), [411](#)
[Ru Xiang](#), [415](#)

[Salviae miltiorrhizae radix](#), *siehe* [Dan Shen](#)
[San Leng](#), [419](#)
[San Qi](#), [423](#)
[Sang Bai Pi](#), [427](#)
[Sang Ji Sheng](#), [431](#)
[Sang Ye](#), [435](#)
[Sang Zhi](#), [439](#)
[Saposhnikoviae radix](#), *siehe* [Fang Feng](#)
[Schisandrae chinensis fructus](#), *siehe* [Wu Wei Zi](#)
[Schizonepetae tenuifoliae herba](#), *siehe* [Jing Jie](#)
[Scrophulariae ningpoensis radix](#), *siehe* [Xuan Shen](#)
[Scutellariae baicalensis radix](#), *siehe* [Huang Qin](#)
[Scutellariae barbatae herba](#), *siehe* [Ban Zhi Lian](#)
[Sha Ren](#), [443](#)
[Shan Yao](#), [447](#)
[Shan Yu Rou](#), [451](#)
[Shan Zhu Yu](#), *siehe* [Shan Yu Rou](#)
[She Gan](#), [455](#)
[Shen Qu](#), [459](#)
[Sheng Di Huang](#), *siehe* [\(Sheng\) Di Huang](#)
[Sheng Jiang](#), [463](#)
[Sheng Ma](#), [467](#)
[Shou Di Huang](#), *siehe* [Shu Di \(Huang\)](#)
[Shu Di \(Huang\)](#), [471](#)
[Shu Di Huang](#), *siehe* [Shu Di \(Huang\)](#)
[Smilacis glabrae rhizoma](#), *siehe* [Tu Fu Ling](#)
[Sojae semen praeparatum](#), *siehe* [Dan Dou Chi](#)
[Sophorae flavescentis radix](#), *siehe* [Ku Shen](#)
[Sophorae japonicae flos](#), *siehe* [Huai Hua](#)
[Sparganii rhizoma](#), *siehe* [San Leng](#)
[Stephaniae tetrandrae radix](#), *siehe* [Fang Ji](#)
[Suan Zao Ren](#), [475](#)

[Tai Zi Shen](#), [479](#)

Talcum, *siehe* [Hua Shi](#)
Tao Ren, [483](#)
Taraxaci mongolici herba cum radice, *siehe* [Pu Gong Ying](#)
Taxilli herba, *siehe* [Sang Ji Sheng](#)
Tian Hua Fen, [487](#)
Tian Men Dong, [491](#)
Tribuli terrestris fructus, *siehe* [Ji Li](#)
Trichosanthis fructus, *siehe* [Gua Lou](#)
Trichosanthis radix, *siehe* [Tian Hua Fen](#)
Tritici aestivi semen levis, *siehe* [Fu Xiao Mai](#)
Tu Fu Ling, [495](#)
Tu Huo, *siehe* [Du Huo](#)
Tu Si Zi, [499](#)

Uncariae ramulus cum uncis, *siehe* [Gou Teng](#)

Vaccariae semen, *siehe* [Wang Bu Liu Xing](#)
Viticis fructus, *siehe* [Man Jing Zi](#)

Wang Bu Liu Xing, [503](#)
Wei Ling Xian, [507](#)
Wu Mei, [511](#)
Wu Wei Zi, [515](#)
Wu Yao, [519](#)

Xanthii fructus, *siehe* [Cang Er Zi](#)
Xi Yang Shen, [523](#)
Xia Ku Cao, [527](#)
Xiang Fu, [531](#)
Xiao Hui Xiang, [535](#)

Xie Bai, [539](#)
Xin Yi, [543](#)
Xing Ren, *siehe* [\(Ku\) Xing Ren](#)
Xu Duan, [547](#)
Xuan Shen, [551](#)

Yan Hu Suo, [555](#)
Ye Jiao Teng, [559](#)
Yi Mu Cao, [563](#)
Yi Yi Ren, [567](#)
Yi Zhi Ren, [571](#)
Yin Chen Hao, [575](#)
Yin Yang Huo, [579](#)
Yu Jin, [583](#)
Yuan Zhi, [587](#)

Ze Xie, [591](#)
Zhe Bei Mu, [595](#)
Zhi Ke, [599](#)
Zhi Mu, [603](#)
Zhi Qiao, *siehe* [Zhi Ke](#)
Zhi Shi, [607](#)
Zhi Zi, [611](#)
Zhu Ru, [615](#)
Zi Su Zi, [619](#)
Zi Wan, [623](#)
Zingiberis rhizoma, *siehe* [Gan Jiang](#)
Zingiberis rhizoma recens, *siehe* [Sheng Jiang](#)
Zizyphi jujubae fructus, *siehe* [Da Zao](#)
Zizyphi spinosae semen, *siehe* [Suan Zao Ren](#)